

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 151**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4355** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2012 E 12724575 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2723736**

54 Título: **Derivados de 7-azaindol adecuados para el tratamiento de carcinosis**

30 Prioridad:

**24.06.2011 DE 102011105469**

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

**02.10.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;  
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA y  
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

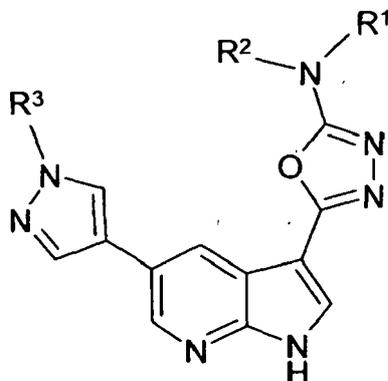
**ES 2 547 151 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de 7-azaindol adecuados para el tratamiento de carcinosis

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

5 en la que

R<sup>1</sup> significa H, A, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA', CH<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOA' o CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup>,

R<sup>2</sup> significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, Cyc, Alk o A,

R<sup>3</sup> significa CH<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOA',

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

10 Alk significa alqueno ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de C,

A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o CH no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S, y/o 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

A' significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C,

15 Cyc significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA, COHet<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, CONHHet<sup>1</sup>, NHCOCyc, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, NHCOAlk, CONHCH(R<sup>4</sup>)CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHHet<sup>1</sup>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COHet<sup>1</sup> y/o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc,

20 Het significa un heterociclo con uno o dos núcleos, aromático, no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S,

Het<sup>1</sup> significa un heterociclo con un núcleo, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o sustituido una o dos veces con A con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S,

Hal significa F, Cl, Br o I,

25 n significa 0, 1 ó 2,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la obtención de fármacos.

30 Se encontró que los compuestos de fórmula I y sus sales, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en

todas las proporciones, en caso de una buena compatibilidad presentan propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular muestran una acción inhibitoria de la proliferación celular/vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Por tanto, los compuestos según la invención pueden utilizarse para la lucha contra y/o el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral y/o metástasis tumorales. La acción antiproliferativa puede someterse a prueba en un ensayo de proliferación/ensayo de vitalidad.

De manera correspondiente los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente inocua de los mismos se administra para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, como por ejemplo carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga urinaria o del colon), enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosa de colon). Entre los tumores se encuentran además la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, gástrico, de laringe y pulmonar, entre los que se encuentran el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma pancreático y/o de mama. Los compuestos son además útiles en el tratamiento de la inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1).

Deben considerarse como enfermedades hiperproliferativas cancerosas el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso simple, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular canceroso es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. El objeto de la presente invención son por ello compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos de fármacos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la obtención de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La prevención de la proliferación/vitalidad se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la proliferación celular, vitalidad celular y migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se determina la cantidad de células que quedan tras el tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Hay muchas enfermedades que están asociadas a una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés incluyen las siguientes afecciones, pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes afecciones, en las que hay proliferación y/o migración de células del músculo liso y/o células inflamatorias en la capa de la íntima de un vaso, dando como resultado una circulación limitada en este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades de trasplante-vasculares oclusivas de interés se encuentran la aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria tras trasplante, estenosis de trasplante venoso, reestenosis de prótesis perianastomótica, reestenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis y similares.

Los compuestos de fórmula I actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteína cinasas, en particular del tipo serina/treonina cinasa, a las que pertenecen entre otras la cinasa dependiente de fosfoinosítido 1 (PDK 1). Los compuestos según la invención muestran una cierta acción en la inhibición de las serina/treonina cinasas PDK1, IKK $\epsilon$  y TBK1.

- 5 La PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de las proteína cinasas AGC, que comprende las isoformas PKB, SGK, S6K y PKC. Estas cinasas participan en la ruta de transmisión de señales de PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Por tanto, la PDK1 es un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y de conservación de la vida.

10 Los compuestos según la invención muestran también propiedades de inhibición del receptor de TGF $\beta$  I cinasa. Una serie de enfermedades se relacionaron con la sobreproducción de TGF- $\beta$ 1. Los inhibidores de la ruta de señalización de TGF- $\beta$  intracelular son tratamientos adecuados para enfermedades fibroproliferativas. Las enfermedades fibroproliferativas comprenden específicamente trastornos renales, que están asociados a una actividad de TGF- $\beta$  no regulada, y fibrosis intensa, incluyendo glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmunitaria y GN semilunar. Otros estados renales comprenden nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes de trasplante que reciben ciclosporina y nefropatía asociada a VIH. Los trastornos vasculares del colágeno comprenden esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinófila, morfea o aquellos trastornos que están asociados a la aparición del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares, que están provocadas por una actividad de TGF- $\beta$  excesiva, comprenden el síndrome del trastorno respiratorio en adultos, la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis pulmonar intersticial, que a menudo está asociada a trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, contacto químico o alergias. Otro trastorno autoinmunitario que está asociado a propiedades fibroproliferativas es la artritis reumatoide.

25 Las enfermedades oculares que están asociadas a un estado fibroproliferativo comprenden una vitreoretinopatía proliferativa, que aparece en el caso de una operación de fijación de nuevo de la retina, extracción de cataratas con implante de lente intraocular y operación de drenaje tras glaucoma, y están asociadas a una sobreproducción de TGF- $\beta$ 1.

30 En el documento WO 2010/000364 A1 se describen otros derivados de azaindol para el tratamiento de tumores. En el documento WO 2009/071577 se describen otros derivados de oxadiazol para el tratamiento de enfermedades neurológicas, psiquiátricas y gastrointestinales. En el documento WO 2010/020308 se describen otros derivados de azaindol para el tratamiento de tumores. Los compuestos según la invención presentan una ventaja inesperada en comparación con los compuestos del documento WO 2010/020308 (tabla I). Otros derivados de azaindol se dan a conocer en el documento US 2008/0021217 y en el documento WO 2006/004984.

35 IKK $\epsilon$  y TBK1 son serina/treonina cinasas que presentan altas homologías entre sí así como con otras I $\kappa$ B cinasas. Ambas cinasas desempeñan un papel integral para el sistema inmunitario innato inmanente. Los virus de ARN bicatenario se reconocen mediante los receptores de tipo Toll 3 y 4, así como las ARN helicasas RIG-I y MDA-5 y conducen a una activación de la cascada de señalización TRIF-TBK1/IKK $\epsilon$ -IRF3, lo que conduce a una respuesta de interferón de tipo I.

40 Boehm y colegas describieron en 2007 IKK $\epsilon$  como un oncogén del cáncer de mama novedoso [J.S. Boehm *et al.*, Cell 129, 1065-1079, 2007]. Se estudiaron 354 cinasas para determinar su capacidad de recapitular, conjuntamente con una forma activada de la MAPK cinasa Mek, el fenotipo transformante de Ras. A este respecto, se identificó IKK $\epsilon$  como un oncogén cooperativo. Además, los autores pudieron mostrar que IKK $\epsilon$  está presente amplificado y sobreexpresado en numerosas líneas celulares de cáncer de mama y muestras de tumor. Impedir la expresión génica por medio de interferencia de ARN en células de cáncer de mama induce apoptosis y afecta negativamente a su proliferación. Eddy y colegas llegaron en 2005 a hallazgos similares, lo que refuerza la importancia de IKK $\epsilon$  en enfermedades de tipo cáncer de mama [S. F. Eddy *et al.*, Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375-11383].

45 En 2006 se informó por primera vez de un efecto protumorigénico de TBK1. Korherr y colegas identificaron en un examen de una biblioteca génica que comprendía 251000 ADNc con TRIF, TBK1 e IRF3 inmediatamente tres genes, que normalmente están implicados en la defensa inmunitaria innata, como factores proangiogénicos [C. Korherr *et al.*, PNAS, 103, 4240-4245, 2006]. Chien y colegas publicaron en 2006 [Y. Chien *et al.*, Cell 127, 157-170, 2006], que células TBK1-/- sólo pueden transformarse de manera condicionada con Ras oncogénico, lo que sugiere una implicación de TBK1 en la transformación mediada por Ras. Por lo demás pudieron mostrar que una desactivación mediada por ARNi de TBK1 desencadena apoptosis en células MCF-7 y Panc-1. Recientemente Barbie y colegas publicaron que TBK1 es de importancia esencial en numerosas líneas celulares cancerosas con K-Ras mutado, lo que sugiere que una intervención de TBK1 en tumores correspondientes podría ser de importancia terapéutica [D. A. Barbie *et al.*, Nature Letters 1-5, 2009].

Las enfermedades provocadas por proteína cinasas se caracterizan por una actividad anómala o hiperactividad de

tales proteína cinasas. La actividad anómala se refiere a: (1) o bien la expresión en células, que habitualmente no expresan estas proteína cinasas; (2) o bien una expresión aumentada de cinasas, que conduce a una proliferación celular no deseada, como cáncer; (3) o bien una actividad cinasa aumentada, que conduce a una proliferación celular no deseada, como cáncer, y/o a hiperactividad de las proteína cinasas correspondientes. La hiperactividad se refiere o bien a una amplificación del gen, que codifica para una determinada proteína cinasa, o bien a la generación de un nivel de actividad que puede correlacionarse con una enfermedad de proliferación celular (es decir con un nivel de cinasa creciente, crece la gravedad de uno o varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular). La biodisponibilidad de una proteína cinasa también puede verse influida por la presencia o ausencia de un conjunto de proteínas de unión de esta cinasa.

Los tipos de cáncer más importantes que pueden tratarse usando un compuesto según la invención comprenden cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no de células pequeñas, el mieloma múltiple así como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio, en particular también tipos de cáncer en los que ha mutado PTEN, entre otros cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse para conseguir en determinadas radiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes efectos aditivos o sinérgicos y/o para restablecer la eficacia de determinadas radiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes.

Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos, y además derivados farmacéuticamente útiles. También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos. La invención comprende naturalmente también los solvatos de las sales de los compuestos según la invención. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos de profármaco. Por derivados de profármaco se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desintegran rápidamente en el organismo para dar los compuestos eficaces según la invención. Entre estos también se encuentran los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

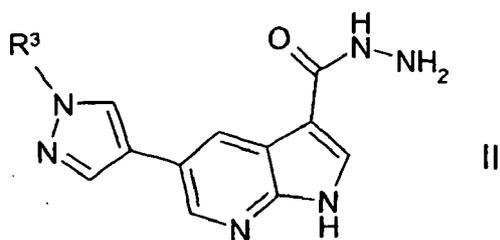
Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

a) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que

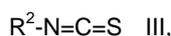
R<sup>1</sup> significa H y

R<sup>2</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que  $R^3$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1,  
con un compuesto de fórmula III



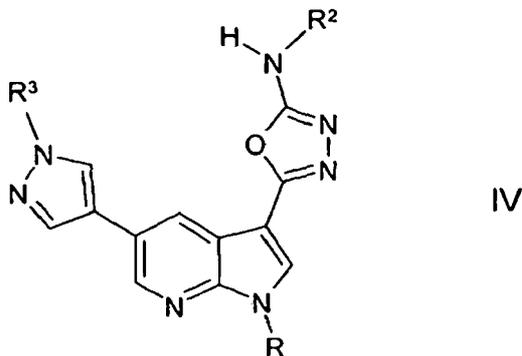
5 en la que  $R^2$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1,  
o

b) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que

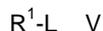
$R^1$  significa A,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CONHA}'$ ,  $\text{CH}_2\text{CONA}'_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOA}'$  o  $\text{CH}_2\text{COHet}^1$  y

$R^2$  tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

10 se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,



en la que  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R significa un grupo protector de amino,  
con un compuesto de fórmula V



15 en la que L significa Cl, Br, I, tosilato o mesilato,

y al mismo tiempo o a continuación se separa el grupo protector de amino,

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

Anteriormente y a continuación los restos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indica expresamente lo contrario.

20 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo. A significa de manera muy especialmente preferible  
25 alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. En A también pueden estar sustituidos

uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> por átomos de N, O o S. Así, A significa por ejemplo también 2-metoxi-etilo o 2-hidroxietilo.

5 A significa además preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o CH no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S, y/o 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl.

A' significa preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

Cyc significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, además cicloheptilo.

10 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, más preferiblemente  
15 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromo-fenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Alk significa alqueno lineal o ramificado con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C.

20 Ar significa preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA, COHet<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, CONHHet<sup>1</sup>, NHCOCyc, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONA'<sup>2</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sup>2</sup>, NHCOAlk, CONHCH(R<sup>4</sup>)CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHHet<sup>1</sup>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COHet<sup>1</sup> y/o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc.

25 Het<sup>1</sup> significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

35 Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Por tanto, Het<sup>1</sup> no sustituido puede significar por ejemplo también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-,  
40 -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

45 Het<sup>1</sup> significa además preferiblemente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirano, dihidroisoindolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A.

50 Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-,

5 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Het significa además preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A.

10 Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferible F o Cl.

Para toda la invención es aplicable que todos los restos que aparecen múltiples veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

15 De manera correspondiente son objeto de la invención en particular aquellos compuestos de fórmula I en los que al menos uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lg, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos no descritos más detalladamente tienen el significado indicado en la fórmula I, en las que sin embargo

en la Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A;

en lb Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirano, dihidroisoindolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A;

en lc R<sup>1</sup> significa H, A, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA', CH<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOA' o CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup>,

R<sup>2</sup> significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, Cyc, Alk o A,

R<sup>3</sup> significa CH<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOA',

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

Alk significa alqueno ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de C,

A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o CH no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S, y/o 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

A' significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C,

Cyc significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA, COHet<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, CONHHet<sup>1</sup>, NHCOCyc, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>CONA'<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, NHCOAlk, CONHCH(R<sup>4</sup>)CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHHet<sup>1</sup>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COHet<sup>1</sup> y/o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc,

Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotriazol, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A,

Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropirano, dihidroisindolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 ó 2;

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, en la que

10 R<sup>1</sup> significa H y

R<sup>2</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Los compuestos de partida de fórmulas II y III son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

15 El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 110°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 100°. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tal como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferible el terc-butanol.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, en la que

R<sup>1</sup> significa A, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA', CH<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOA' o CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup> y

R<sup>2</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

30 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. Los compuestos de partida de fórmulas IV y V son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrían producirse sin embargo según métodos en sí conocidos. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 110°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 100°. Como disolvente inerte son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferible la DMF. La reacción se produce por regla general en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina,

piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o de otra sal, a un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

5 La separación del grupo protector de amino R tiene lugar al mismo tiempo o a continuación. La expresión "grupo protector de amino" es en general conocida y se refiere a grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseada, su tipo y tamaño por lo demás no es crítico; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" deberá entenderse en relación con el presente procedimiento en el sentido más amplio. Abarca grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo aralcoxicarbonilo. Ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanoílo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoílo como fenilacetilo; aroílo como benzoílo o toluílo; ariloxialcanoílo como POA; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilo oxicarbonilo como CBZ ("carbóbenzoxilo"), 4-metóxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son fenilsulfonilo, p-tolilsulfonilo, SEM [beta-(trimetilsilil)etilo], grupos sililo adicionales como TIPS (triisopropilsililo) o TBDMS (terc-butildimetilsililo), bencilo, p-metóxicarbonilo u o-nitro-bencilo.

20 La liberación de los compuestos de fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos inorgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como disolvente inerte son adecuados preferiblemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, ácido perclórico en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la separación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

35 El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La separación tiene lugar, según el producto final deseado, con TFA / tiofenol al 10%, separándose el grupo tritilo de todos los aminoácidos mencionados, en caso de utilizar TFA / anisol o TFA / tioanisol sólo se separa el grupo tritilo de His, Asn y Gln, quedando sin embargo en la cadena lateral Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se utiliza para la protección de Arg. La separación tiene lugar por ejemplo con TFA en diclorometano.

40 Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolventes son adecuados, a este respecto, los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue, por ejemplo, con Pd/C a del 5 al 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

50 Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y

N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no representa ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I, que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se

encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

5 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

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

30 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

35 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

40 Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales

5 celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

15 Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden obtenerse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

20 Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I así como sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos de fórmula I así como las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

40 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

45 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales

desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

20 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del ser humano o animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

35 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de producto farmacéutico adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

40 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional.

45 El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional disuelta o en forma liofilizada.

#### Uso

50 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de y la lucha contra la carcinosis.

Son además objeto de la invención los compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral, metástasis tumorales y/o SIDA.

5 Son además objeto de la invención los compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento de fibrosis, reestenosis, infección por VIH, Alzheimer, aterosclerosis y/o para fomentar la curación de heridas.

10 La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento proceden del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, cáncer intestinal. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

15 Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de y/o la lucha contra una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.

20 En particular se prefiere el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de los tumores del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

25 El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además se prefiere el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

30 Es además objeto de la invención el uso de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento de patologías óseas, procediendo la patología ósea del grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

35 Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que se seleccionan debido a su respectiva idoneidad para la afección tratada. Los presentes compuestos también son adecuados para su combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos se encuentran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para su uso conjunto con radioterapia. "Moduladores de receptor de estrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxi-benzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que no tiene por qué representar ninguna limitación. "Moduladores de receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se encuentran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. "Moduladores de receptor de retinoide" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. "Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que, principalmente mediante acción directa sobre la función celular, conducen a muerte celular o que inhiben o alteran la meiosis celular, entre los que se encuentran los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los agentes citotóxicos se

55

encuentran, por ejemplo, tirapazimina, Sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), lo que no tiene por qué representar ninguna limitación. Entre los inhibidores de microtubulina se encuentran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetonato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797. Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hieaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y Dimesna. Entre los "agentes antiproliferativos" se encuentran oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metiliden-citidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxi-citidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b]][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutaminico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-amino-piridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" incluyen también otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento distintos de los ya indicados entre los "inhibidores de la angiogénesis", tales como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, tales como p53, que pueden proporcionarse a través de transferencia génica mediada por virus recombinantes (véase por ejemplo la patente estadounidense n.º 6.069.134).

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

### 1.0 Antecedentes

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

Se siembran las células con una densidad de células adecuadas en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se añaden las sustancias de prueba en forma de una serie de concentraciones. Tras cuatro días más de cultivo en medio que contiene suero puede determinarse la proliferación de células tumorales/vitalidad de células tumorales por medio de un sistema de prueba Alamarblue.

### 2.0 Realización del ensayo

#### 2.1 Cultivo celular

Por ejemplo líneas celulares de carcinoma de colon, líneas celulares de ovario, líneas celulares de próstata o líneas celulares de mama, etc. que pueden obtenerse comercialmente.

Se cultivan las células en un medio. En intervalos de varios días se separan las células con ayuda de una disolución de tripsina de las placas de cultivo y se siembran con una dilución adecuada en medio nuevo. Se cultivan las células a 37º Celsius y con CO<sub>2</sub> al 10%.

2.2. Siembra de las células

Se siembra un número de células definido (por ejemplo 2000 células) por pocillo de cultivo en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 pocillos) con una pipeta multicanal. A continuación se cultivan las células en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37°C y CO<sub>2</sub> al 10%).

5 2.3. Adición de las sustancias de prueba

Se disuelven las sustancias de prueba por ejemplo en DMSO y a continuación se introducen en una concentración correspondiente (dado el caso de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Pueden adaptarse los escalones de dilución según la eficacia de los principios activos y la separación deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones correspondientes con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede tener lugar el mismo día que la siembra de las células. Para ello, de la placa de dilución previa se añaden en cada caso 20 µl de disolución de sustancia a los pocillos de cultivo. Se cultivan las células durante 4 días más a 37° Celsius y CO<sub>2</sub> al 10%.

2.4. Medición de la reacción colorimétrica

15 Se añaden por pocillo en cada caso 20 µl de reactivo AlamarBlue y se incuban las placas de microtitulación por ejemplo durante siete horas más en una incubadora de CO<sub>2</sub> (a 37°C y CO<sub>2</sub> al 10%). Se miden las placas en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Pueden sacudirse ligeramente las placas directamente antes de la medición.

3. Evaluación

20 Se resta el valor de extinción del control de medio (ningún uso de células y sustancias de prueba) de todos los demás valores de extinción. Se establecen los controles (células sin sustancia de prueba) como el 100 por cien y todos los demás valores de extinción se expresan en relación con esto (por ejemplo en % del control):

Cálculo:

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

25 La determinación de valores de CI<sub>50</sub> (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1.

4.0 Prueba para la inhibición de PDK1

Se realizan los ensayos experimentales en un sistema Flashplate con 384 pocillos/placa de microtitulación.

30 Por pocillo se incuban en cada caso la sonda de PDK1 His<sub>6</sub>-PDK1( 1-50) (3,4 nM), el sustrato de PDK1 biotina-bA-bA-KTF CGTPEYL APEVRREP-RILSEEEQEMFRDFDIADWC (400 nM), ATP 4 µM (con 0,2 µCi de <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y la sustancia de prueba en 50 µl de disolución de ensayo común durante 60 min a 30°C. Se utilizan las sustancias de prueba en concentraciones correspondientes (dado el caso en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. Se detiene la reacción con métodos habituales y se lava. Se mide la actividad de la cinasa a través de la radiactividad acumulada en un instrumento Topcount. Para determinar la reacción de cinasa no específica (valor del blanco) se realizan los ensayos experimentales en presencia de estaurosporina 100 nM.

5.0 Evaluación

40 Se resta la radiactividad (desintegraciones por minuto) del valor del blanco (sin uso de sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) de todos los demás valores de radiactividad. Se establecen los controles (actividad cinasa sin sustancia de prueba) como el 100 por ciento y todos los demás valores de radiactividad (tras la resta del valor del blanco) en relación con esto (por ejemplo en % del control).

Cálculo:

## ES 2 547 151 T3

100 \* (valor de la actividad cinasa con sustancia de prueba – valor del blanco)

(valor del control – valor del blanco)

= % del control

5 La determinación de valores de  $Cl_{50}$  (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1. Los datos de  $Cl_{50}$  de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

Material	N.º de pedido	Productor
Placas de microtitulación para el cultivo celular (placa de 96 pocillos con superficie Nunclon)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Disolución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)<sup>+</sup>.

En la tabla 1 se indican los datos de  $Cl_{50}$  de compuestos según la invención.

### 10 Prueba de IKKε - cinasa (IKKepsilon)

Se realiza el ensayo de cinasa como placa Flash de 384 pocillos. Se incuban IKKε 1 nM, Iκ Bα(19-42)-péptido biotinilado 800 nM (biotina-C6-C6-GLKKERLLDDRHSGLDSMKDEE) y ATP 10 μM (con 0,3 μCi de <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50 μl (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, ditiotretitol 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, BioStab al 0,1%, pH 7,5) sin o con sustancia de prueba durante 120 min a 30°C. Se detiene la reacción con 25 μl de disolución de EDTA 200 mM, tras 30 min se succiona a temperatura ambiente y se lavan los pocillos 3 veces con 100 μl de disolución de NaCl al 0,9%. Se determina el porcentaje no específico de la reacción de cinasa (blanco) con EMD 1126352 3 μM (BX-795). Se mide la radiactividad en un instrumento Topcount. Se calculan los valores de  $Cl_{50}$  con RS1.

### Prueba de TBK1 - cinasa

20 Se realiza el ensayo de cinasa como placa Flash de 384 pocillos.

Se incuban cinasa de unión a TANK 0,6 nM (TBK1), péptido derivado de MELK biotinilado 800 nM (biotina-Ah-Ah-

5 AKPKGKNDYHLQTCGSLAYRRR) y ATP 10  $\mu$ M (con 0,25  $\mu$ Ci de  $^{33}$ P-ATP/pocillo) en un volumen total de 50  $\mu$ l (MOPS 10 mM, acetato de magnesio 10 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA al 0,1%, pH 7,5) sin o con sustancia de prueba durante 120 min a 30°C. Se detiene la reacción con 25  $\mu$ l de disolución de EDTA 200 mM, tras 30 min a temperatura ambiente se succiona y se lavan los pocillos 3 veces con 100  $\mu$ l de disolución de NaCl al 0,9%. Se determina el porcentaje no específico de la reacción de cinasa (blanco) con estaurosporina 100 nM. Se mide la radiactividad en un instrumento Topcount. Se calculan los valores de  $CI_{50}$  con RS1.

Ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de los inhibidores de la inhibición de acciones mediadas por TGF-beta

10 Como ejemplo se somete a prueba la capacidad de los inhibidores para cancelar la inhibición del crecimiento mediada por TGF-beta.

15 Se siembran células de la línea celular de epitelio pulmonar Mv1Lu con una densidad de células definida en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se cultiva durante la noche en condiciones convencionales. Al día siguiente se sustituye el medio por medio que contiene FCS al 0,5% y TGF-beta 1 ng/ml y se añaden las sustancias de prueba en concentraciones definidas, por regla general en forma de series de dilución con etapas quintuples. La concentración del disolvente DMSO permanece constante al 0,5%. Tras dos días más tiene lugar la tinción con cristal violeta de las células. Tras la extracción del cristal violeta de las células fijadas se mide espectrofotométricamente la absorción a 550 nm. Puede recurrirse a la misma como medida cuantitativa para las células adherentes existentes y con ello de la proliferación celular durante el cultivo.

Método de HPLC/MS:

20 Instalación: Agilent 1200 series

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm<sup>2</sup>

Velocidad de flujo: 2,4 ml/min

Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

25 Longitud de onda: 220 nm

Método: polar

Gradiente:

0 min: 4% de B, 2,8 min: 100% de B; 3,3 min 100% de B; 3,4 min 4% de B

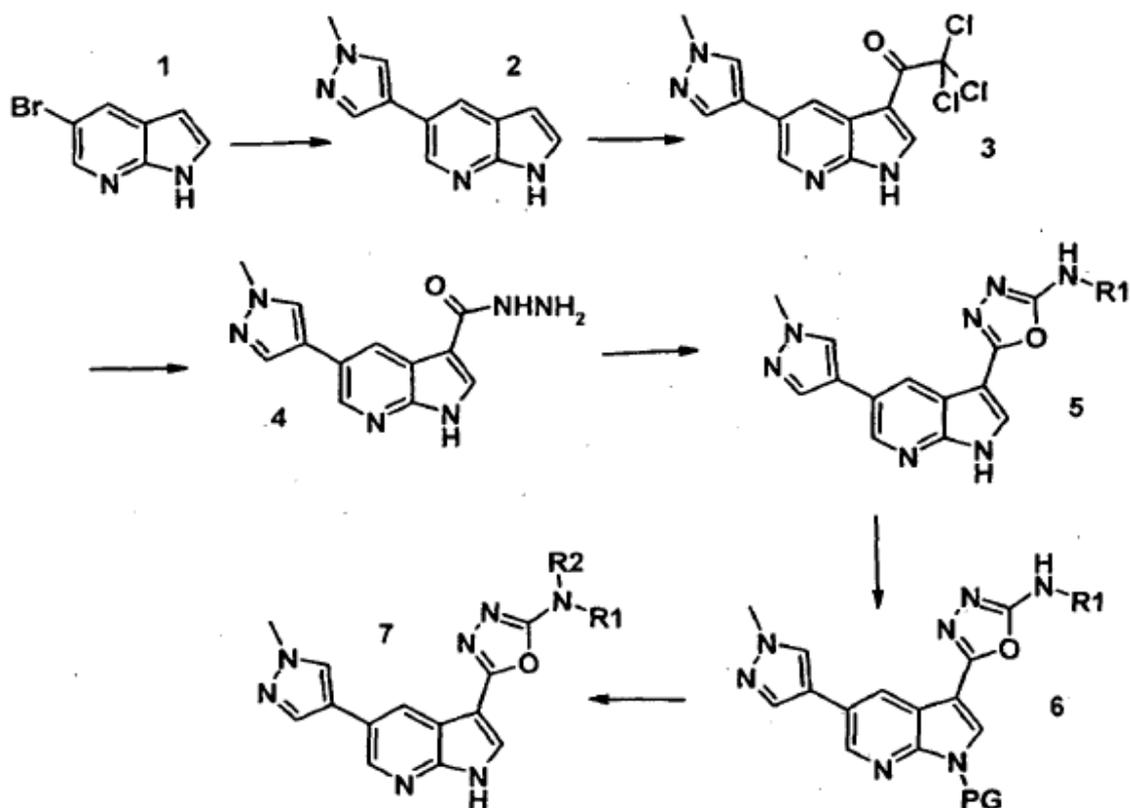
Espectroscopía de masas: modo positivo

30 F. = Punto de fusión

MS (ESI): espectroscopía de masas (ionización por Electrospray)

El siguiente esquema 1 muestra una visión general de cómo pueden producirse los compuestos de la presente solicitud.

Esquema 1



Se acopla 5-bromo-7-aza-indol 1 que puede obtenerse comercialmente en condiciones de Suzuki con éster del ácido metilpirazol-borónico para dar 2. Este reactivo se produce a partir de bromo-metilpirazol y pinacolatodiborano. En condiciones de Friedl-Crafts se acila el derivado de indol 2 en la posición 3 para dar el producto intermedio 3. La reacción con hidrazina da como resultado hidrazida 4, que se convierte con isotiocyanatos en oxadiazoles 5. Los isotiocyanatos parcialmente pueden obtenerse comercialmente o pueden producirse según procedimientos conocidos en la bibliografía. En condiciones adecuadas el indol-NH en 5 puede protegerse de manera selectiva y se obtiene 6 [véase E] más adelante. En condiciones de reacción optimizadas puede separarse entonces al mismo tiempo el grupo protector durante la derivatización del nitrógeno de puente. Alternativamente seguir haciendo reaccionar R<sup>1</sup> en 5, sin usar un grupo protector (véase F) más adelante).

A)

Síntesis de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirolo[2,3-b]piridinas 2

Se disuelven 25 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 1 y 40 g de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 350 ml de DMF y se añaden 20 g de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio con gas protector. Tras la adición de 190 ml de disolución de carbonato de sodio 2 N se agita la mezcla básica durante 12 h a 100°C. Se retiran todos los componentes volátiles a vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se eliminan mediante filtración los componentes no solubles. Tras la extracción de la fase acuosa se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentra a vacío hasta ¼ del volumen. Se elimina mediante filtración el cristalizado que se genera tras 12 h a 0°C y se combina con la primera fracción de sólido. Se obtienen 22,7 g del compuesto 2; HPLC-MS: Rt = 1,400 min; [M+H<sup>+</sup>]: 199,1.

B)

Síntesis de 2,2,2-tricloro-1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]etanona 3

Bajo argón se suspenden 76,3 g de AlCl<sub>3</sub> en 600 ml de dicloroetano y se introducen por porciones 22,7 g del producto 2 producido anteriormente. A este respecto la disolución de color naranja adquiere un color marrón oscuro. Tras 10 min se añaden gota a gota lentamente 19,2 ml de cloruro de tricloroacetilo. En este caso se enfría la mezcla básica de reacción con un baño de agua. Tras finalizar la adición se agita 6 h más a TA antes de succionar la suspensión y lavar la torta de filtración con diclorometano y agua. Se pasa la torta de filtración a un matraz y se mezcla cuidadosamente con agua con enfriamiento con agua helada. Se succiona el sólido beis, también se lava

posteriormente y a continuación se seca en una estufa de secado a vacío durante 3 h a 70°C. Se obtienen 20,6 g. Se vierte el agua madre ácida en agua helada, se succiona la suspensión igualmente como se describió anteriormente y se seca. Se obtienen 10,3 g. Se deja reposar el agua madre durante 12 h y se succiona el producto que precipita y se seca. Se obtienen 0,4 g. Se combinan los sólidos; HPLC-MS: Rt = 2,132 min; [M+H+]: 345,0.

5 C)

Síntesis de hidrazida del ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico 4

Se suspenden 8 g de la tricloroetanova 3 producida anteriormente en 150 ml de metanol y a 5-10°C se añaden gota a gota lentamente 34 ml de hidrato de hidrazina. Tras finalizar la adición se sigue agitando durante 1 h a TA. A continuación se separa la mitad de los porcentajes líquidos a vacío y se enfría el residuo hasta 0°C. Se succionan los cristales que precipitan y se lavan con metanol. A continuación se seca el residuo a 80°C a vacío y se obtienen 5,4 g de la hidrazida 4. HPLC-MS: Rt = 1,263 min; [M+H+]: 257,1

D)

Síntesis de (3-fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-aminas (n.º 48 de la tabla de ejemplos de comprobación, a modo de ejemplo para el representante 5 del esquema 1 general)

15 Se disuelven 100 mg de la hidrazida 4 producida anteriormente y 67 mg de isotiocianato de 3-fluorobencilo en 5 ml de terc-butanol, entonces se agita durante 10 min a 100°C y a continuación 1 h a 60°C. A continuación se concentra la mezcla de reacción para dar un residuo y se mezcla con 5 ml de acetonitrilo y 112 mg de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Se calienta la suspensión durante 1,5 h a reflujo.

20 Tras enfriar hasta TA se succionan los cristales, se lavan con acetonitrilo y se secan a 50°C en la estufa de secado a vacío. Se obtienen 114 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (análisis véase tabla).

E)

Síntesis de ((2-cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amino)-acetonitrilos (n.º 49 de la tabla de ejemplos de comprobación)

25 a) Síntesis de {5-[1-bencenosulfonil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2-cloro-fenil)-amina (como ejemplo para la sustancia 6 del esquema 1 general)

30 Se disuelven 1,3 g (2-cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina en 15 ml de DMF a 60°C. Cuando la disolución se ha enfriado de nuevo hasta TA, se añaden 1,4 ml de trietilamina y 40 mg de dimetil-aminopiridina. Entonces se enfría esta disolución hasta 0°C, antes de añadir gota a gota 0,5 ml de cloruro de bencenosulfonilo. Tras finalizar la adición se sigue agitando la mezcla básica durante 4 h a TA. Tras eliminar mediante filtración los componentes no disueltos se evapora completamente hasta sequedad la disolución que queda y se reparte el residuo entre éster acético y agua, precipitando cristales tras un breve tiempo. Se succiona el producto y se combina con el segundo cristalizado. Se obtienen 1,3 g del compuesto del título. HPLC-MS: Rt = 2,567 min; [M+H+]: 532,1

35 b) Síntesis de [{5-[1-bencenosulfonil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(2-cloro-fenil)-amino]acetonitrilo

40 Se combinan 250 mg de la {5-[1-bencenosulfonil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-2-cloro-fenil)-amina producida anteriormente en a), 400 mg de yodoacetonitrilo y 400 µl de N-etildiisopropilamina en 5 ml de DMF y se calienta la mezcla de reacción durante 2 h hasta 100°C. Tras enfriar hasta TA se reparte la mezcla básica entre éster acético/agua, se extrae de manera exhaustiva la fase acuosa, se secan las fases orgánicas combinadas y se evapora. Se purifica cromatográficamente el residuo en gel de sílice con éster acético. Se obtienen 230 mg del producto amorfo. HPLC-MS: Rt = 2,442 min; [M+H+]: 571,1

45 c) Se disuelven 230 mg del [{5-[1-bencenosulfonil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(2-cloro-fenil)-amino]acetonitrilo producido anteriormente en b) en 5 ml de metanol y se añaden 80 mg de carbonato de potasio. Se agita esta mezcla durante 1 h a 50°C. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se reparte el residuo entre éster acético y agua. Tras la extracción exhaustiva de la fase acuosa se secan las fases orgánicas combinadas y se evaporan. Se disuelve el residuo en poco metanol y se succiona el producto que cristaliza. Se obtienen 60 mg del producto como cristales beis (análisis véase la tabla).

F)

a) Síntesis de éster metílico del ácido 3-cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzoico (n.º 18 de la tabla)

Por analogía con D), a partir de 190 mg de la hidrazida y 170 mg del isotiocianato se obtienen 280 mg del compuesto del título (análisis véase la tabla).

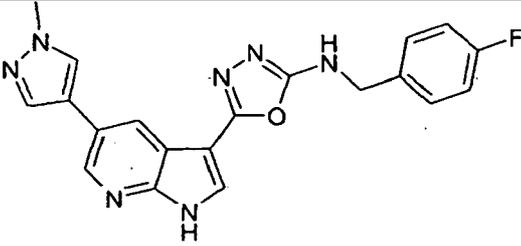
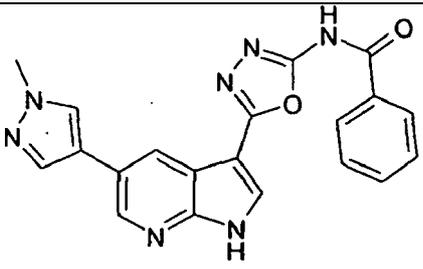
5 b) Síntesis de 3-cloro-N-ciclohexil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida (n.º 66 de la tabla)

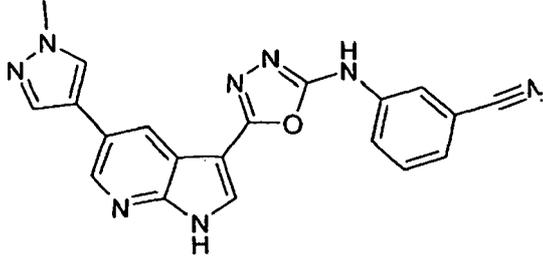
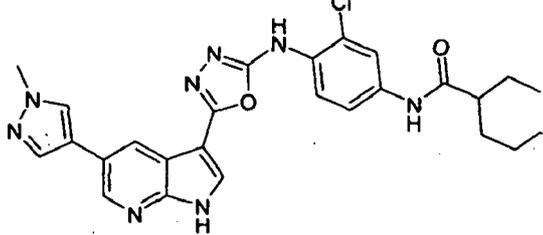
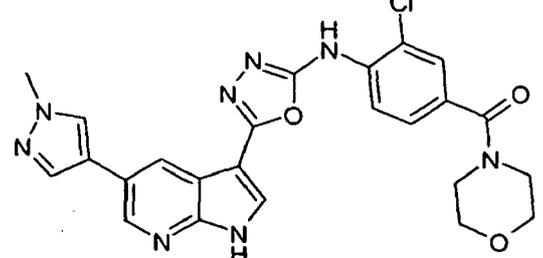
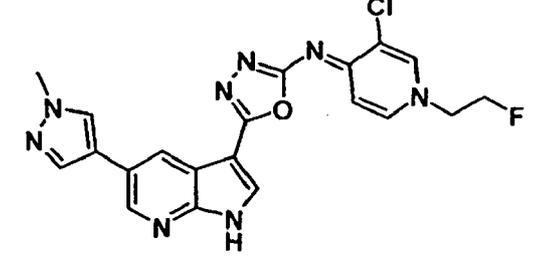
Se disuelven 1,8 g del éster producido anteriormente en 30 ml de metanol y se mezclan con 2 ml de solución cáustica al 32%. Se agita la mezcla de reacción 4 h a 50°C. Tras finalizar la reacción se ajusta la mezcla básica con HCl al 37% a pH = 3 y se succionan los cristales que precipitan. Tras secar a 80°C a vacío se obtienen 1,6 g del ácido correspondiente.

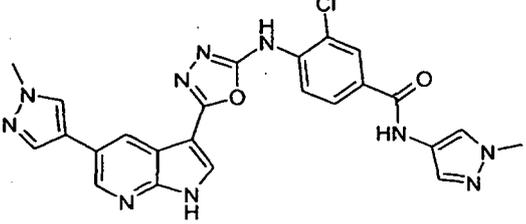
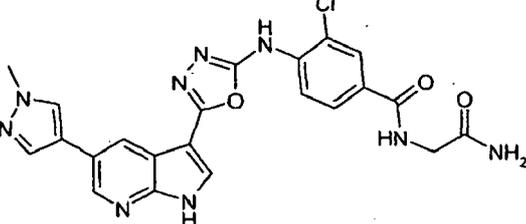
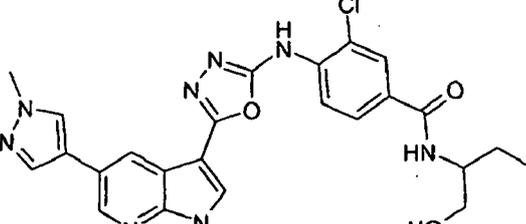
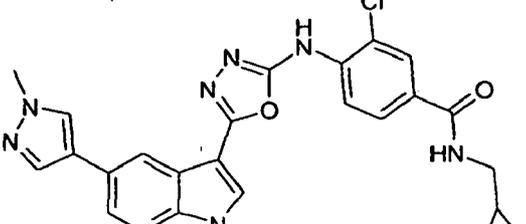
c) Se combinan 100 mg del ácido producido anteriormente y 115 mg de ciclohexilamina en 3 ml de T3P. Se agita esta mezcla en un recipiente cerrado durante 1 h a 80°C. Se eliminan los componentes líquidos a vacío y se purifica el residuo a través de HPLC preparativa. Se obtienen 20 mg del producto como sólido incoloro (análisis véase la tabla 1).

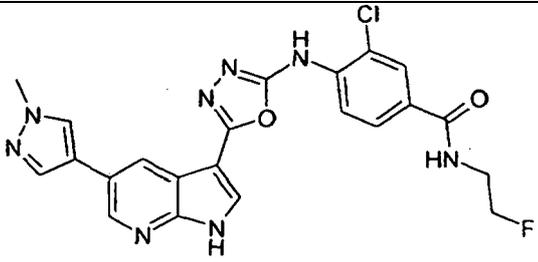
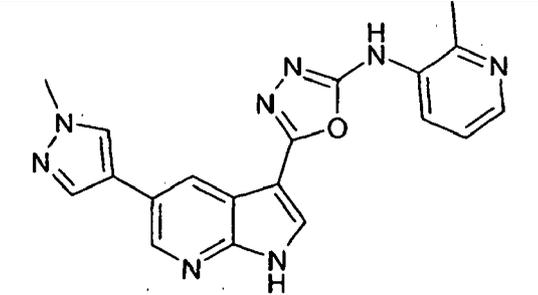
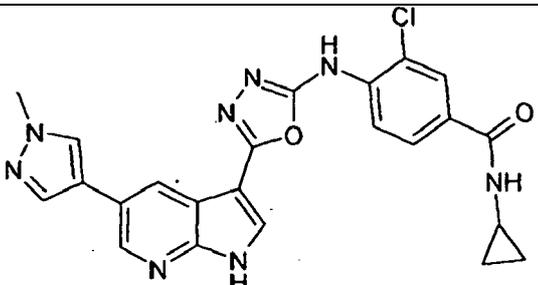
15 De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

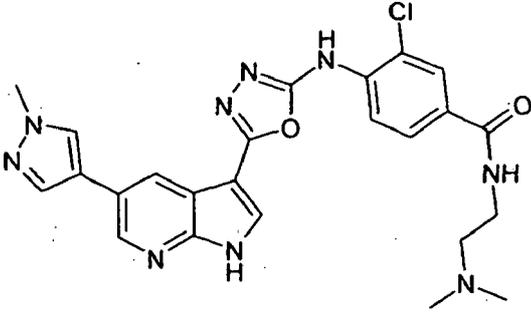
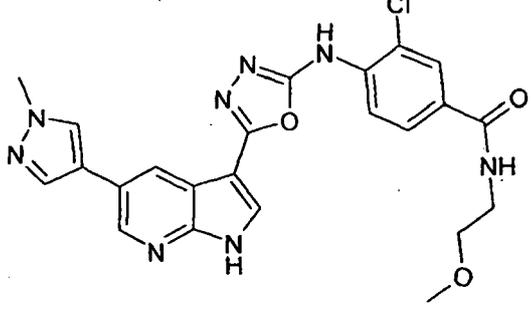
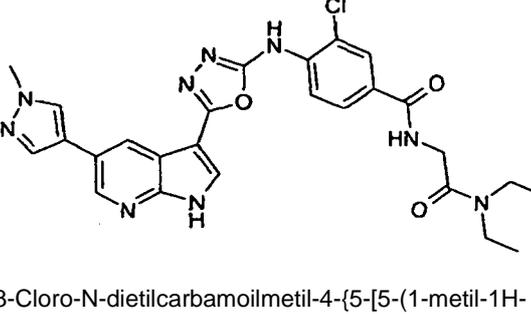
Tabla 1

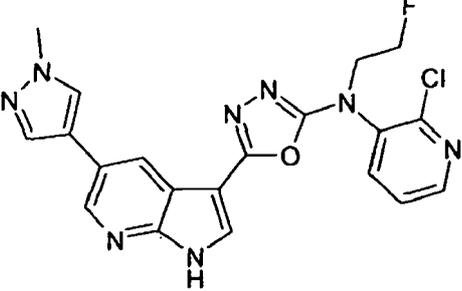
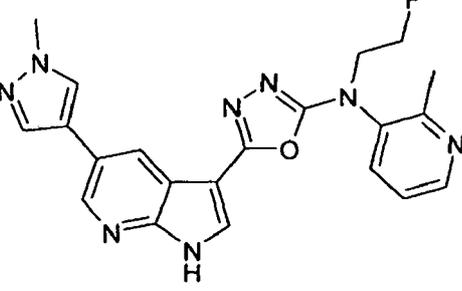
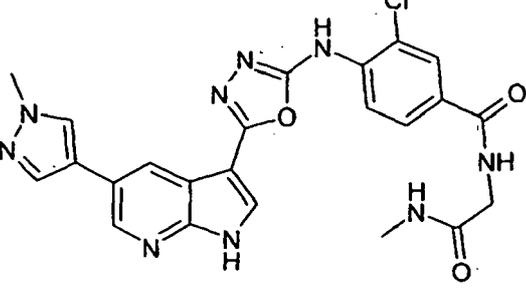
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
1	 <p>(4-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,31 (d, J = 2,3, 1H), 8,61 (d, J = 2,1, 1H), 8,40 (d, J = 2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (t, J = 6,2, 1H), 7,99 (d, J = 2,8, 1H), 7,91 (d, J = 0,5, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,09 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,1, 2H), 3,90 (s, 3H)	1,919 min [390,1]
2	 <p>N-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida</p>	12,41 (d, J = 2,5, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,1, 1H), 8,48 (d, J = 2,1, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,9, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,2, 2H), 6,19 (t, J = 2,2, 1H), 3,91 (s, 3H).	2,027 min [418,1]

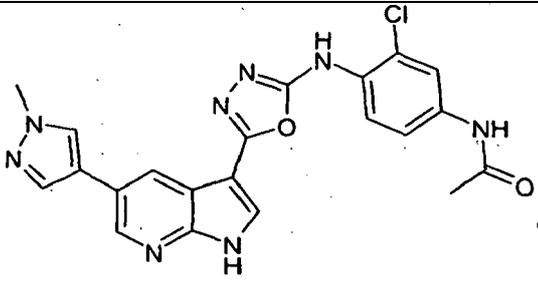
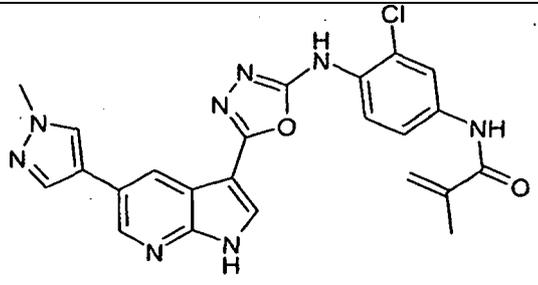
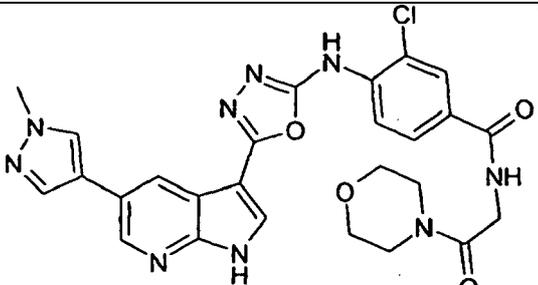
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
3	 <p data-bbox="272 680 762 763">3-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzonitrilo</p>	12,47 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,69 - 8,61 (m, 1H), 8,47 (t, <i>J</i> = 13,1, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,4, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (dt, <i>J</i> = 8,3, 4,2, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 3,92 (s, 3H).	1,983 min [383,1]
21	 <p data-bbox="272 1068 820 1151">(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico</p>	12,40 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 4H), 1,66 (d, <i>J</i> = 11,8, 1H), 1,42 (qd, <i>J</i> = 12,2, 2,5, 2H), 1,34-1,14 (m, 3H).	2,173 min [517,2]
22	 <p data-bbox="272 1480 820 1563">(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-morfolin-4-il-metanona</p>	12,45 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,7, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,9, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 - 3,39 (m, 8H)	1,829 min [505,1]
23	 <p data-bbox="272 1897 820 1980">[3-Cloro-1-(2-fluoro-etil)-1Hpiridin-(4E)-iliden]-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,32 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,7, 1 H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,7, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,80 (dt, <i>J</i> = 47,1, 4,5, 2H), 4,39 (dt, <i>J</i> = 27,2, 4,6, 2H), 3,91 (s, 3H)	1,540 min [439,1]

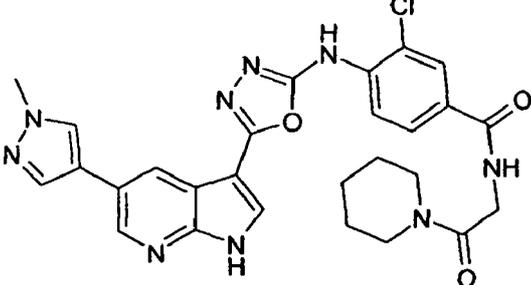
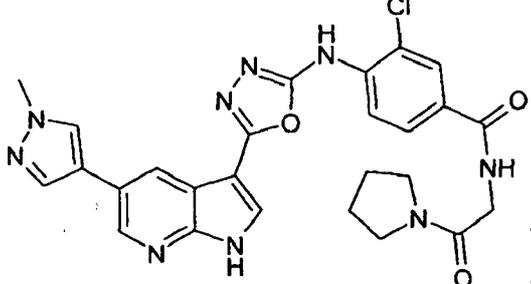
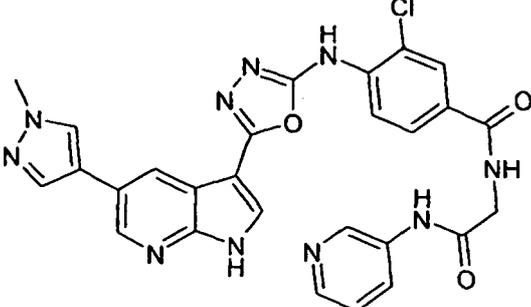
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
24	 <p data-bbox="272 651 810 734">3-Cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino-benzamida</p>	12,45 (d, <i>J</i> = 1,9, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 0H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,7, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 1,0, 2H), 7,59 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).	1,891 min [515,1]
25	 <p data-bbox="272 1032 810 1115">N-Carbamoilmetil-3-cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino-benzamida</p>	12,43 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,70 (t, <i>J</i> = 5,8, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (d, <i>J</i> = 5,8, 2H).	1,701 min [492,1]
26	 <p data-bbox="272 1435 810 1518">3-Cloro-N-(1-hidroximetil-propil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 6,1, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,62 (s, 2H), 4,66 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 4H), 3,47 (m, 1H).	1,822 min [507,1]
		3,40 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 0,87 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H)	
27	 <p data-bbox="272 1845 810 1928">3-Cloro-N-ciclopropilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino-benzamida</p>	12,21 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 5,7, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,5, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> = 6,5, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 1H), 0,24 - 0,18 (m, 2H), 0,04 - -0,02 (m, 2H).	1,968 min [489,1]

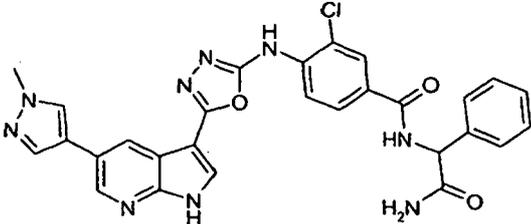
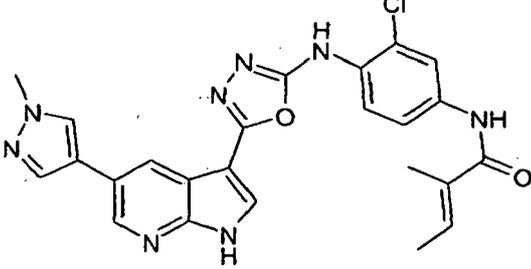
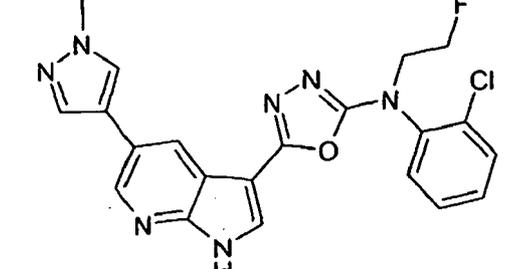
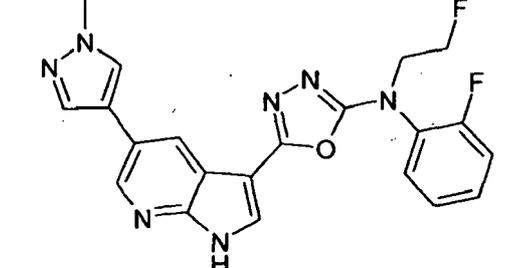
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
28	 <p data-bbox="277 689 815 770">3-Cloro-N-(2-fluoro-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,40 (d, <i>J</i> = 46,8, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 1,9, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 5,1, 1H), 4,51 (t, <i>J</i> = 5,1, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (q, <i>J</i> = 5,2, 1H), 3,56 (q, <i>J</i> = 5,2, 1H).	1,858 min [481,1]
29	 <p data-bbox="277 1137 815 1218">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metilpiridin-3-il)-amina</p>	12,43 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 1,3, 0H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,3, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,4, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,7, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).	1,454 min [373,1]
30	 <p data-bbox="277 1563 815 1644">3-Cloro-N-ciclopropil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,43 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 1,3, 0H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,3, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,4, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,7, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57 (m, 5H).	1,882 min [475,1]

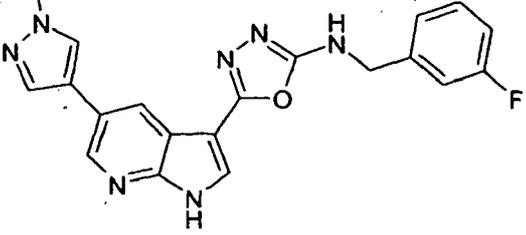
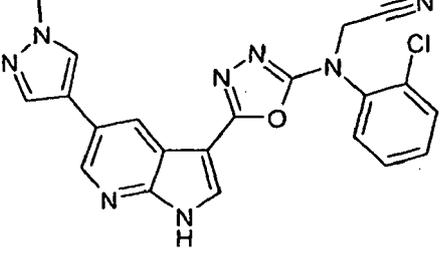
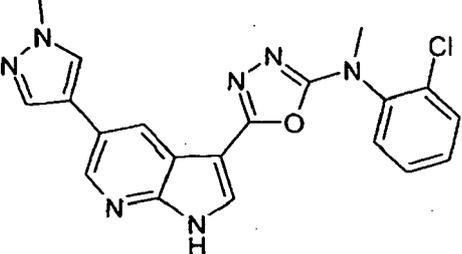
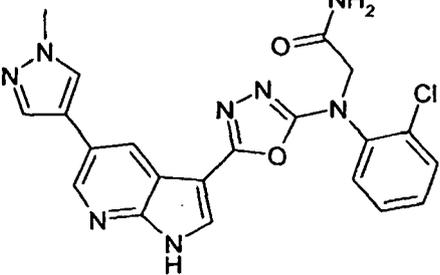
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
31	 <p data-bbox="271 728 813 817">3-Cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,46 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,85 (t, <i>J</i> = 5,4, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,0, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (q, <i>J</i> = 5,9, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (s, 6H).	1,587 min [506,1]
32	 <p data-bbox="271 1191 813 1281">3-Cloro-N-(2-metoxi-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,47 (t, <i>J</i> = 24,0, 1H), 10,09-9,82 (m, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 8,8, 3,4, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 4H), 3,27 (s, 3H).	1,846 min [493,1]
33	 <p data-bbox="271 1601 813 1691">3-Cloro-N-dietilcarbamoilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 0H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 - 3,30 (m, 4H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H), 1,04 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H).	1,919 min [548,2]

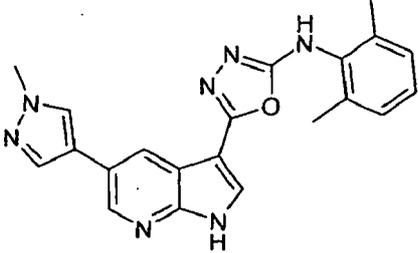
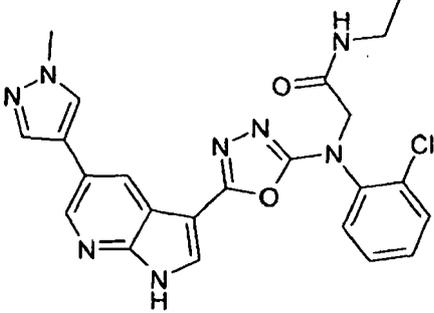
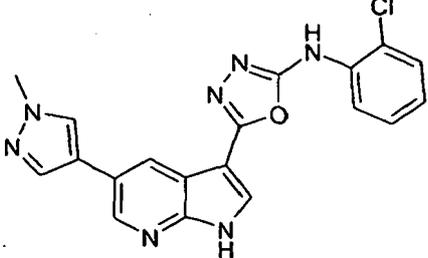
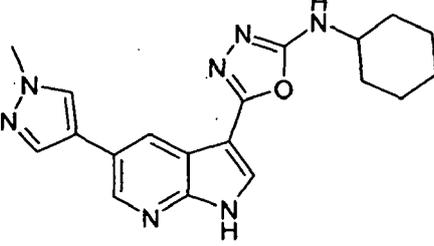
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
34	 <p data-bbox="268 719 820 801">(2-Chloro-piridin-3-il)-(2-fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,42 (t, <i>J</i> = 23,8, 1 H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,7, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,7, 1H), 4,82 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,72 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 3,91 (s, 3H).	1,791 min [439,1]
35	 <p data-bbox="268 1167 820 1249">(2-Fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(2-metil-piridin-3-il)-amina</p>	12,39 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,53 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,1, 2H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 7,9, 4,8, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 4,67 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,23 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,16 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	1,642 min [419,1]
36	 <p data-bbox="268 1608 820 1691">3-Cloro-N-metilcarbamoilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,43 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,78 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 1,9, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 5,6, 3H), 3,84 (d, <i>J</i> = 5,8, 2H), 2,61 (d, <i>J</i> = 4,6, 3H).	1,733 min [506,1]

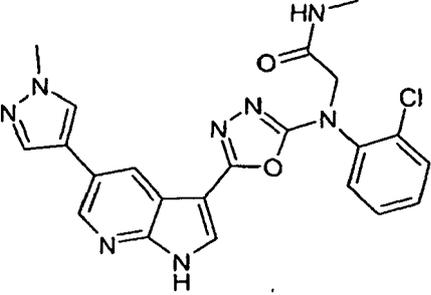
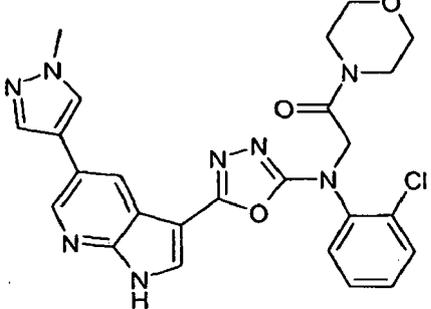
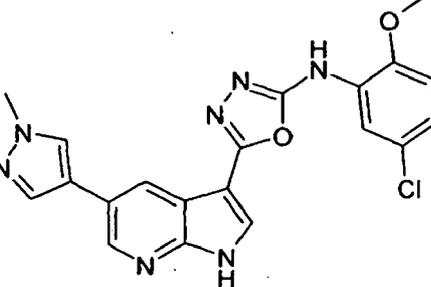
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
37	 <p data-bbox="277 696 815 779">N-(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-acetamida</p>	12,38 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 10,0, 3H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).	1,711 min [407,1]
38	 <p data-bbox="277 1115 815 1198">N-(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-2-metil-acrilamida</p>	12,37 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 4,1, 3H), 1,96 (s, 3H).	1,976 min [475,1]
39	 <p data-bbox="277 1556 815 1639">3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,7, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,8, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (d, <i>J</i> = 10,5, 4H), 3,49 (d, <i>J</i> = 11,6, 4H).	1,859 min [562,2]

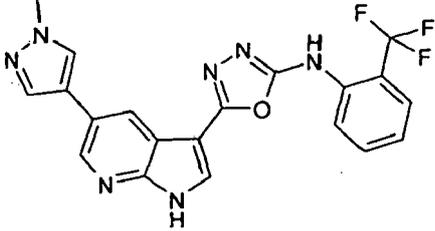
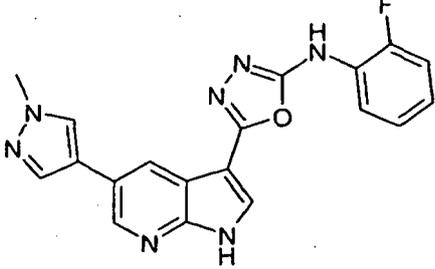
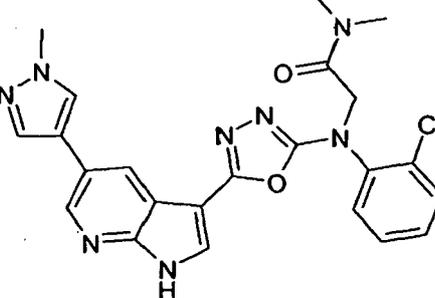
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
40	 <p data-bbox="272 719 820 801">3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-N-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 8,55 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 0,6, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 4,4, 4H), 1,54 (m, 6H).	1,953 min [561,1]
41	 <p data-bbox="272 1160 820 1243">3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 5,7, 2H), 8,50 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 5,6, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H).	1,964 min [546,2]
42	 <p data-bbox="272 1624 820 1706">3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-N-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,93 (t, <i>J</i> = 5,8, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 2,5, 1,5, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,5, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 5,8, 2H), 3,90 (s, 3H).	1,821 min [569,1]

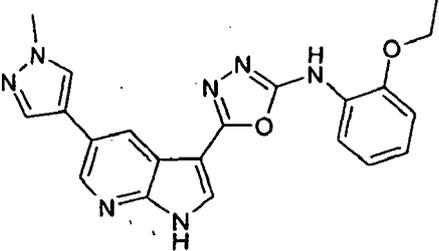
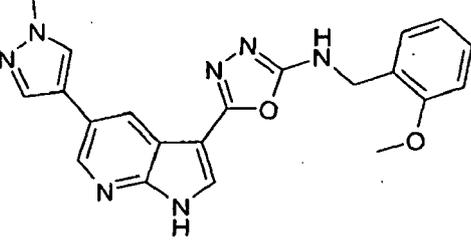
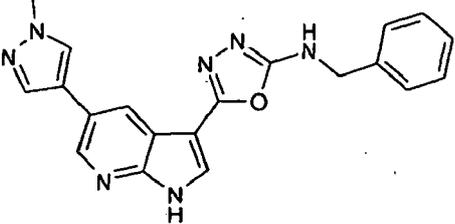
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
43	 <p data-bbox="279 645 810 734">N-(Carbamoyl-phenyl-metil)-3-cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,42 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,77 (d, J = 7,9, 1H), 8,63 (d, J = 2,1, 1H), 8,61 (d, J = 1,8, 1H), 8,49 (d, J = 2,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,6, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,8, 1H), 7,62 (d, J = 8,3, 1H), 7,51 (d, J = 7,1, 2H), 7,31 (ddd, J = 10,9, 9,7, 5,7, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7,8, 1H), 3,90 (s, 3H).	1,995 min [568,1]
44	 <p data-bbox="279 1070 810 1160">(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-fenil)-amida del ácido (E)-2-metil-but-2-enico</p>	12,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1, 1H), 8,45 (d, J = 2,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,7, 1H), 7,97 (d, J = 2,4, 1H), 7,92 (t, J = 4,7, 2H), 7,64 (dd, J = 8,9, 2,4, 1H), 6,67 - 6,26 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 - 1,83 (m, 3H), 1,79 (dd, J = 6,9, 1,1, 3H).	2,095 min [489,1]
45	 <p data-bbox="279 1489 810 1579">(2-Cloro-fenil)-(2-fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,37 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,8, 1H), 8,12 (d, J = 1,9, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 3,3, 2H), 7,55 (dt, J = 7,7, 3,9, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 4,80 (t, J = 4,6, 1H), 4,70 (t, J = 4,6, 1H), 4,22 (t, J = 4,6, 1H), 4,17 (t, J = 4,6, 1H), 3,92 (s, 3H).	1,974 min [438,0]
46	 <p data-bbox="279 1921 810 2011">(2-Fluoro-etil)-(2-fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,36 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 3,3, 2H), 7,55 (dt, J = 7,7, 3,9, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 4,80 (t, J = 4,6, 1H), 4,70 (t, J = 4,6, 1H), 4,22 (t, J = 4,6, 1H), 4,17 (t, J = 4,6, 1H), 3,91 (s, 3H).	1,832 min [450,0]

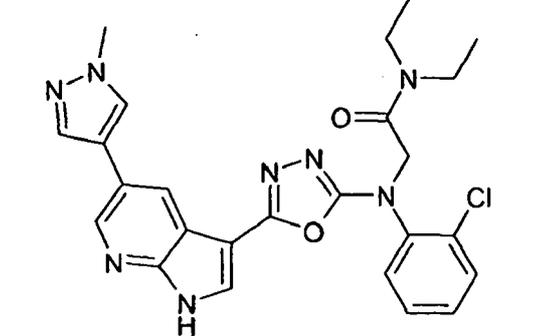
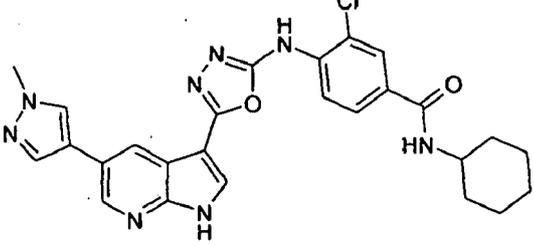
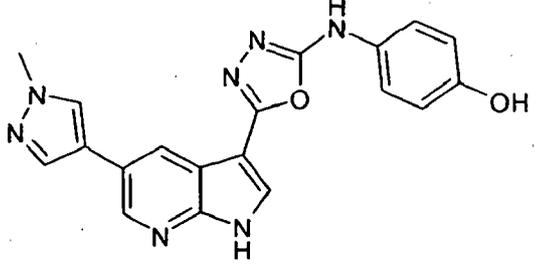
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
48	 <p data-bbox="272 640 821 696">(3-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,31 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 6,2, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,40 (td, <i>J</i> = 7,9, 6,3, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 15,1, 5,0, 2H), 7,10 (td, <i>J</i> = 8,5, 2,2, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> = 13,5, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 3H).	1,913 min [390,1]
49	 <p data-bbox="272 1016 790 1095">((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amino)-acetonitrilo</p>	12,44 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 5,11 - 5,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).	1,953 min [431,1]
50	 <p data-bbox="272 1420 805 1507">(2-Cloro-fenil)-metil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,36 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,2, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,54 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,6, 1H), 7,49 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).	2,008 min [406,1]
51	 <p data-bbox="272 1856 805 1944">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amino)-acetamida</p>	12,51 - 12,20 (m, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,9, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,6, 1H), 7,46 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7, 1H), 7,28 (s, 1 H), 4,41 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	1,738 min [449,1]

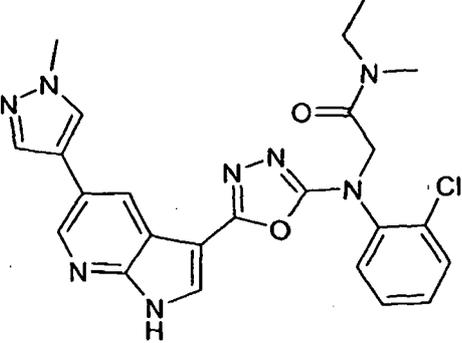
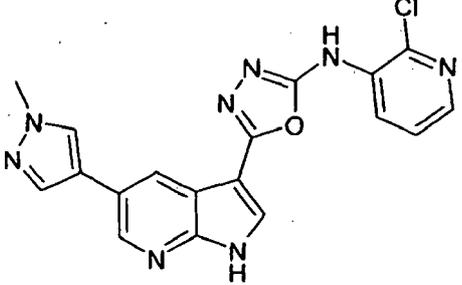
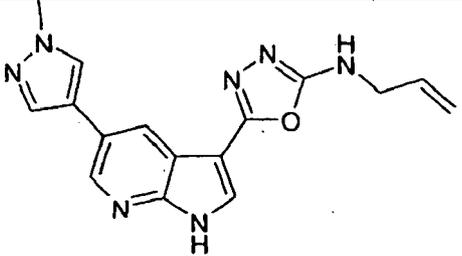
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
52	 <p data-bbox="268 680 820 741">(2,6-Dimetil-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,1, 1H), 8,33 (d, J = 2,1, 1H), 8,16 (d, J = 8,4, 1H), 7,98 (d, J = 2,6, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,15 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).	1,973 min [386,1]
53	 <p data-bbox="268 1120 820 1202">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amino)-N-etil-acetamida</p>	12,37 (d, J = 2,2, 1H), 8,59 (d, J = 2,1, 1H), 8,18 (t, J = 5,5, 1H), 8,15 (d, J = 2,1, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,8, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,52 (td, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,7, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 1,02 (dd, J = 9,3, 5,2, 3H).	1,812 min [477,1]
54	 <p data-bbox="268 1527 820 1588">(2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,43 (s, 1H), 10,47 - 10,11 (m, 1H), 8,63 (d, J = 2,1, 1H), 8,49 (d, J = 2,0, 1 H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (td, J = 8,5, 1,4, 1H), 8,09 (d, J = 2,8, 1H), 7,94 (d, J = 0,5, 1H), 7,30 (ddd, J = 11,5, 8,2, 1,2, 1H), 7,26 (t, J = 7,8, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).	2,006 min [346,1] F. 295-297°C
55	 <p data-bbox="268 1899 820 1960">Ciclohexil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,28 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,40 (d, J = 2,1, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,8, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 8,0, 4,6, 2H), 1,75 (d, J = 8,7, 2H), 1,59 (d, J = 11,9, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 4H), 1,19 (m, 1H).	1,956 min [364,2]

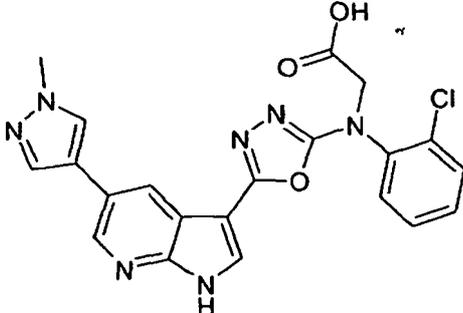
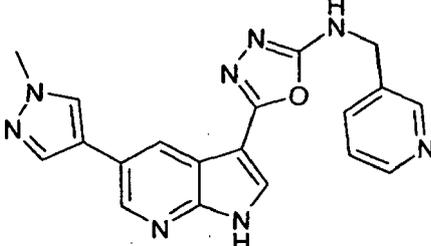
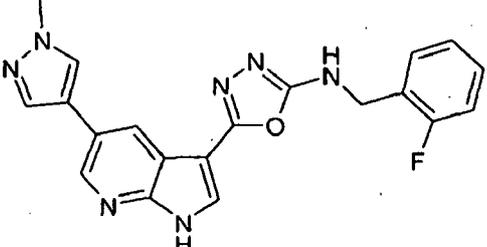
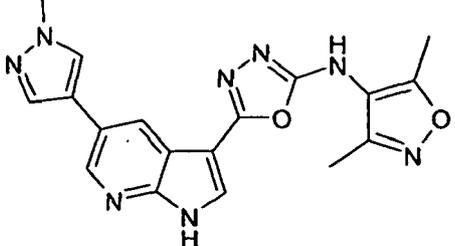
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
56	 <p data-bbox="268 719 820 801">2-((2-Chloro-phenyl)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-metil-acetamida</p>	8,58 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 7,0, 3,3, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,88 (d, <i>J</i> = 11,3, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 2:65 (d, <i>J</i> = 4,6, 3H).	1,750 min [463,1]
57	 <p data-bbox="268 1182 820 1265">2-((2-Chloro-phenyl)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-1-morfolin-4-il-etanona</p>	12,37 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,50 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,6, 1H), 7,46 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,47 (m, 2H).	1,828 min [519,1]
58	 <p data-bbox="268 1624 820 1706">(5-Chloro-2-metoxi-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,43 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,3, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,3, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).	2,219 min [422,1]

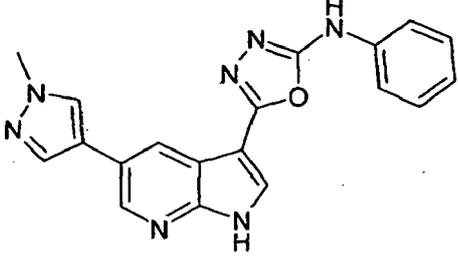
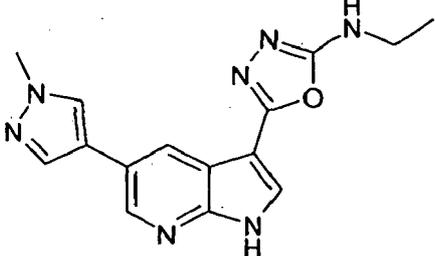
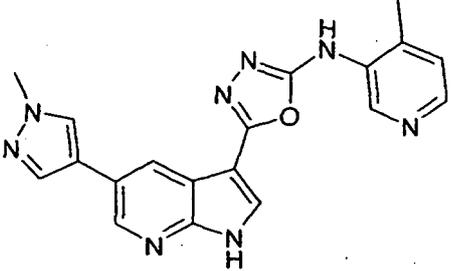
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
59	 <p data-bbox="268 658 740 741">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-trifluorometilfenil)-amina</p>	12,40 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,1, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,3, 1H), 7,96 (d, J = 7,9, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 16,6, 7,9, 2H), 7,42 (t, J = 7,5, 1H), 3,90 (s, 3H).	2,076 min [426,1]
60	 <p data-bbox="268 1077 820 1133">(2-Fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,43 (d, J = 2,0, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,1, 1H), 8,49 (d, J = 2,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (td, J = 8,5, 1,4, 1H), 8,09 (d, J = 2,8, 1H), 7,94 (d, J = 0,5, 1H), 7,30 (ddd, J = 11,5, 8,2, 1,2, 1H), 7,26 (t, J = 7,8, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).	2,006 min [376,1]  F. 295-297°C
61	 <p data-bbox="268 1554 810 1637">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N,N-dimetil-acetamida</p>	12,37 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1, 1H), 8,14 (d, J = 2,1, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,49 (td, J = 7,6, 1,6, 1H), 7,45 (td, J = 7,7, 1,8, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).	1,849 min [477,1]

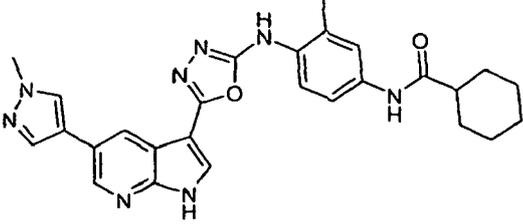
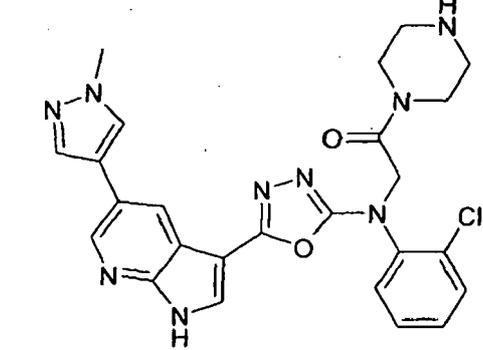
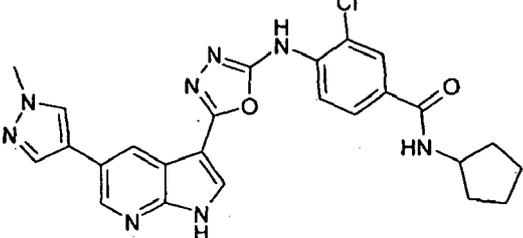
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
62	 <p data-bbox="268 683 820 739">(2-Etoxi-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	<p data-bbox="847 398 1294 560">12,40 (d, J = 2,2, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,1, 1H), 8,51 (d, J = 2,1, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,04 (tt, J = 14,8, 7,6, 1,8, 3H), 4,16 (q, J = 7,0, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0, 3H).</p>	<p data-bbox="1321 510 1433 600">2,132 min [402,1]</p> <p data-bbox="1321 929 1337 952">F</p> <p data-bbox="1321 987 1437 1010">274-275°C</p>
63	 <p data-bbox="268 1332 820 1388">(2-Metoxi-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	<p data-bbox="847 1059 1294 1243">12,31 (s, 1H), 8,60 (d, J = 2,0, 1H), 8,41 (d, J = 1,9, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,7, 1H), 7,93 (t, J = 6,1, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,0, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,2, 1H), 6,94 (t, J = 7,4, 1H), 4,45 (d, J = 6,0, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).</p>	<p data-bbox="1321 1227 1433 1317">1,974 min [402,1]</p> <p data-bbox="1321 1585 1337 1608">F.</p> <p data-bbox="1321 1644 1437 1666">253-254°C</p>
64	 <p data-bbox="268 1971 820 2027">Bencil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	<p data-bbox="847 1713 1294 1870">12,27 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,1, 1H), 8,40 (d, J = 2,0, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (t, J = 6,2, 1H), 7,99 (d, J = 2,8, 1H), 7,91 (d, J = 0,5, 1H), 7,43 (d, J = 7,5, 2H), 7,37 (dd, J = 10,4, 4,8, 2H), 7,28 (t, J = 7,3, 1H), 4,47 (d, J = 6,2, 2H), 3,90 (s, 3H).</p>	<p data-bbox="1321 1825 1433 1915">1,880 min [372,1]</p>

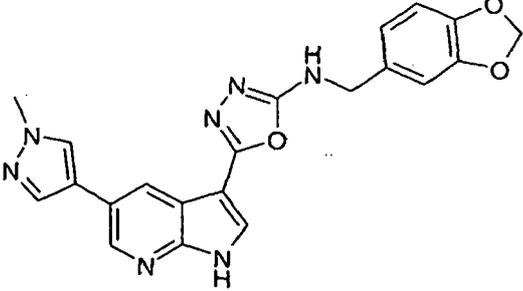
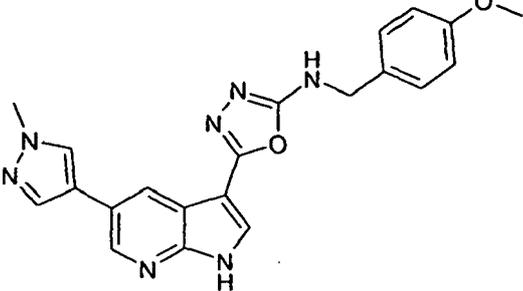
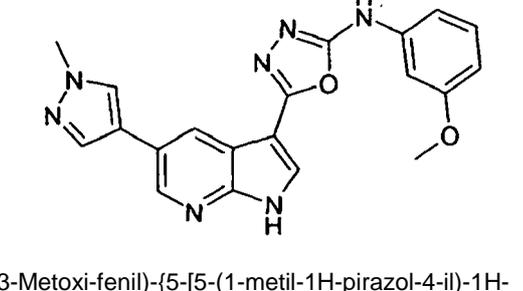
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
65	 <p data-bbox="279 728 813 817">2-((2-Chloro-phenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N,N-dietil-acetamida</p>	12,35 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,1, 1H), 8,17 (d, J = 2,1, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,6, 1H), 7,81 (d, J = 0,6, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,44 (td, J = 7,7, 1,7, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H), 1,01 (t, J = 7,1, 3H).	2,009 min [505,1]
66	 <p data-bbox="279 1131 813 1220">3-Chloro-N-ciclohexil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,1, 1H), 8,53 (d, J = 1,5, 1H), 8,48 (d, J = 2,0, 1H), 8,26 (d, J = 7,8, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,5, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (q, J = 8,3, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,37-1,24 (m, 4H), 1,19 - 1,06 (m, 1H).	2,14 min [517,2]
67	 <p data-bbox="279 1534 813 1601">4-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-fenol</p>		1,667 min [374,1]

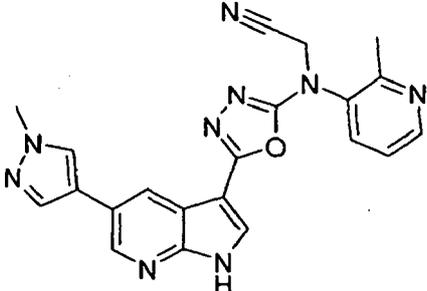
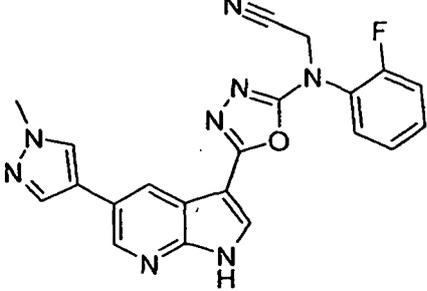
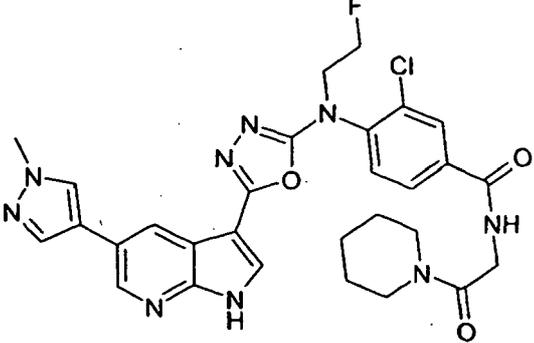
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
68	 <p data-bbox="268 770 810 853">2-((2-Chloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-etil-N-metil-acetamida</p>	12,36 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 1,7, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 6,1, 2,0, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 16,7, 1,6, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 3,9, 1,6, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,1, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 7,5, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,1, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 2H),.	1,922 min [491,1]
69	 <p data-bbox="268 1205 810 1288">(2-Chloro-piridin-3-il)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,46 (d, <i>J</i> = 1,9, 1H), 10,23-9,99 (m, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,2, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 4,4, 1,2, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,6, 1H), 3,91 (s, 3H).	1,791 min [393,0]
70	 <p data-bbox="268 1608 810 1668">Alil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,30 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 5,96 (ddt, <i>J</i> = 17,1, 10,5, 5,4, 1H), 5,29 (dq, <i>J</i> = 17,2, 1,6, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 10,3, 1,5, 1H), 3,90 (s, 3H).	1,762 min [322,1]

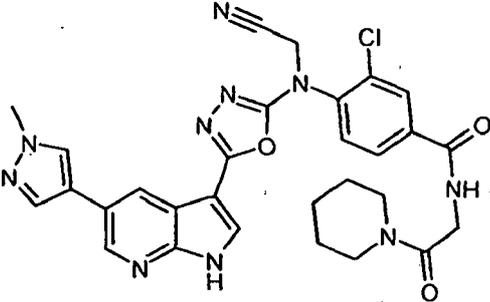
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
71	 <p>Ácido ((2-cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acético</p>	13,09 (s. a., 1H), 12,37 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7, 1H), 8,17 (d, J = 1,7, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7, 1H), 7,67 (d, J = 7,8, 1H), 7,51 (t, J = 7,1, 1H), 7,47 (dd, J = 10,9, 4,4, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	1,815 min [450,1]
72	 <p>{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-ilmetil-amina</p>	12,31 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,39 (d, J = 2,1, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (t, J = 6,1, 1H), 7,99 (d, J = 2,9, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 4,8, 1H), 4,49 (d, J = 6,1, 2H), 3,89 (s, 3H).	1,363 min [373,1]
73	 <p>(2-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,31 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,9, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,39 (d, J = 2,1, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (t, J = 6,1, 1H), 7,99 (d, J = 2,9, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 4,8, 1H), 4,49 (d, J = 6,1, 2H), 3,89 (s, 3H).	1,899 min [390,1]
74	 <p>(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,36 (d, J = 2,3, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,1, 1H), 8,40 (d, J = 2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,8, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	1,660 min [377,1]

N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
75	 <p data-bbox="268 645 758 705">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil-amina</p>	12,41 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,02 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H), 3,91 (s, 3H).	1,984 min [358,1]  F. 324-326°C
76	 <p data-bbox="268 1305 783 1366">Etil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>	12,29 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 5,6, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (q, <i>J</i> = 7,3, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,2, 3H).	1,606 min [310,1]
77	 <p data-bbox="268 1697 815 1780">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-metilpiridin-3-il)-amina</p>	12,40 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 3,8, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 4,8, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	1,436 min [373,1]

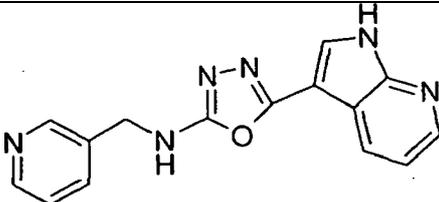
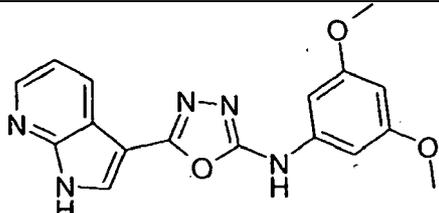
N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
78	 <p data-bbox="272 651 820 734">(3-Metil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico</p>	12,39 (d, <i>J</i> = 34,5, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,3, 1H), 3,90 (d, <i>J</i> = 3,5, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,34 - 1,13 (m, 3H).	2,066 min [497,2]
79	 <p data-bbox="272 1151 820 1234">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-1-piperazin-1-il-etanona</p>	12,40 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,59 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,51 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,7, 1H), 7,47 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 7,3, 3H), 3,72 (d, <i>J</i> = 17,5, 4H), 3,55 (d, <i>J</i> = 19,5, 9H), 3,17 (m, 2H), 3,09 (m, 2H).	1,494 min [518,2]
81	 <p data-bbox="272 1547 820 1630">3-Cloro-N-ciclopentil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>	12,44 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 7,2, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,88 (d, <i>J</i> = 11,1, 1H), 2,73 (s, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 4H).	2,047 min [503,1]

N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
82	 <p data-bbox="272 719 815 801">Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,35 (dd, <i>J</i> = 48,2, 2,4, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 0,9, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 4,36 (d, <i>J</i> = 6,1, 2H), 3,90 (s, 3H).	1,918 min [416,1]  F. 281 - 283°C
83	 <p data-bbox="272 1464 815 1525">(4-Metoxi-bencil)-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,26 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 6,93 - 6,89 (m, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> = 6,1, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).	1,888 min [402,1]
84	 <p data-bbox="272 1839 815 1899">(3-Metoxi-fenil)-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	12,38 (s, 1H), 10,66 - 10,42 (m, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,47 (t, <i>J</i> = 7,0, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 2,2, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 8,1, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,4, 1H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,1, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	2,015 min [388,1]

N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
85	 <p data-bbox="268 719 820 801">[[5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metilpiridin-3-il)-amino]-acetonitrilo</p>	12,44 (d, <i>J</i> = 2,2, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,4, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,9, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,9, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	1,569 min [412,1]
86	 <p data-bbox="268 1160 820 1243">((2-Fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acetonitrilo</p>	12,42 (t, <i>J</i> = 14,5, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,73 (td, <i>J</i> = 8,0, 1,6, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,41 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,4, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	1,869 min [415,1]
87	 <p data-bbox="268 1653 820 1736">3-Cloro-4-((2-fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)aminol-N-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-benzamida</p>	12,37 (s, 1H), 8,77 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,1, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 4,82 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,72 (t, <i>J</i> = 4,7, 1H), 4,27 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 4,21 (t, <i>J</i> = 4,6, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,64 - 1,38 (m, 6H).	1,942 min [606,2]

N.º	Estructura y/o nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); J [Hz]; δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup>
87a	 <p>3-Cloro-4-(cianometil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)amino)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-benzamida</p>	12,43 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,7, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,23 (d, J = 2,0, 1H), 8,22 (d, J = 2,1, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 2,1, 1H), 7,86 (d, J = 8,4, 1H), 7,84 (d, J = 0,5, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,7, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,64 - 1,37 (m, 6H),	1,900 min [599,2]

## Compuestos comparativos del documento WO 2010/020308

N.º	Estructura/nombre	Denominación en el documento WO 2010/020308
88	 <p>Piridin-3-ilmetil-[5-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	A8
89	 <p>(3,5-Dimetoxi-fenil)-[5-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	A7

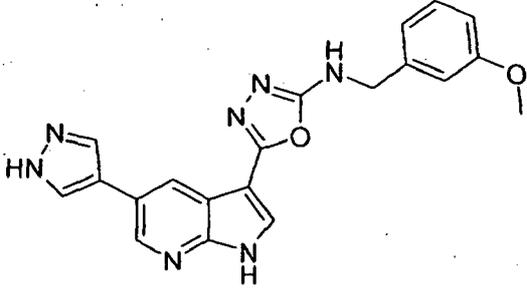
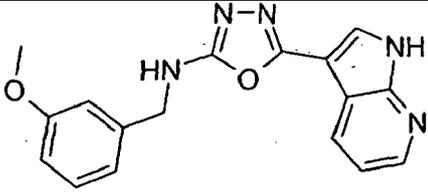
N.º	Estructura/nombre	Denominación en el documento WO 2010/020308
90	 <p>(3-Metoxi-bencil)-{5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol</p>	A6
95	 <p>(3-Metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	A10

Tabla I

Inhibición de PDK1

5 Cl<sub>50</sub> de compuestos según la invención y compuestos comparativos del documento WO 2010/020308

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]		Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]
1	1,79	>10		61	0,15	1,1
2	2,20			62	0,16	1,2
3		0,028		63	0,16	3,0
21	0,65	>10		64	0,17	0,003
22	5,3			65	0,18	1,7
23	0,61					
24	0,8			66	0,18	>10
25	0,77	>10		67	0,19	>10
26	0,55			68	0,19	2,6

ES 2 547 151 T3

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]		Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]
27	6,1			69	0,2	>10
28	0,68			70	0,21	
29	0,36			71	0,22	>10
30	0,88			72	0,23	3,7
31	0,3			73	0,24	3,2
32	0,74			74	0,3	14
33	0,035	>10		75	0,3	>10
34	0,045			76	0,33	0,037
35	0,27	0,45		77	0,34	>10
36	0,066			78	0,36	>10
37	0,045			79	0,51	10
38	0,15			80	0,58	>10
39	0,063			81	0,71	>10
40	0,024			82	0,79	1,3
41	0,039			83	0,9	
42	0,053			84	1,3	
43	0,083			85	0,6	
44	0,21			86	0,054	
45	0,023	0,003		87	0,067	
46	0,038	0,028		87a	0,170	
48	0,041	0,99		88	>10	
49	0,046	0,031		89	>10	
50	0,058	0,051		90	>10	
51	0,062	3,2		95	>10	
52	0,068	0,26				
53	0,08	0,76				
54	0,089	0,31				
55	0,092	3,2				

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]		Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> [PDK1] enzimática [µM]	Cl <sub>50</sub> [PDK1] celular [µM]
56	0,11	2,5				
57	0,11	3,2				
58	0,12	2,1				
59	0,14	2,4				
60	0,14	3,3				

En la inhibición de PDK1 (enzimática), los compuestos del estado de la técnica (n.ºs 88, 89, 90, 95) presentan una actividad menor que los compuestos según la invención.

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

#### 5 Ejemplo A: Viales para inyección

Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

#### 10 Ejemplo B: Supositorios

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

#### Ejemplo C: Disolución

15 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

#### Ejemplo D: Ungüento

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

#### Ejemplo E: Comprimidos

20 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

#### Ejemplo F: Grageas

25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

#### Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

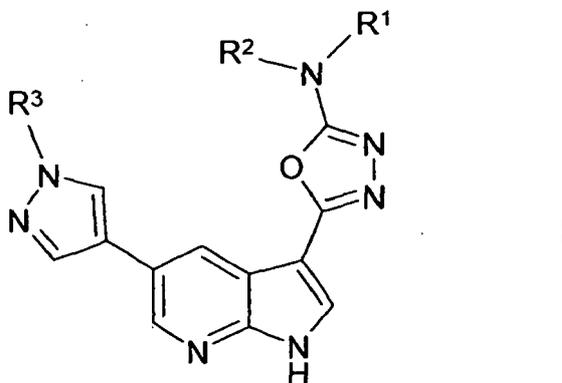
#### Ejemplo H: Ampollas

30 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos

veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula I



en la que

- 5  $R^1$  significa H, A,  $CH_2CN$ ,  $CH_2CONH_2$ ,  $CH_2CONHA'$ ,  $CH_2CONA'^2$ ,  $CH_2COOH$ ,  $CH_2COOA'$  o  $CH_2COHet^1$ ,  
 $R^2$  significa  $(CH_2)_nAr$ ,  $COAr$ ,  $(CH_2)_nHet$ , Cyc, Alk o A,  
 $R^3$  significa  $CH_3$  o  $(CH_2)_nNHCOOA'$ ,  
 $R^4$  significa fenilo,  
 Alk significa alqueno ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de C,
- 10 A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos  $CH_2$  y/o CH no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S, y/o 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,  
 A' significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C,  
 Cyc significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,
- 15 Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A,  $(CH_2)_2CN$ ,  $(CH_2)_2COOH$ ,  $(CH_2)_2COOA$ ,  $(CH_2)_2OH$ ,  $(CH_2)_2OA$ ,  $COHet^1$ ,  $O(CH_2)_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $CONHHet^1$ ,  $NHCOCyc$ ,  $CONH(CH_2)_2CONH_2$ ,  $CONH(CH_2)_2CONHA'$ ,  $CONH(CH_2)_2CONA'^2$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA'$ ,  $CONA'^2$ ,  $NHCOAlk$ ,  $CONHCH(R^4)CONH_2$ ,  $CONH(CH_2)_nCONHHet^1$ ,  $CONH(CH_2)_nCOHet^1$  y/o  $CONH(CH_2)_nCyc$ ,
- 20 Het significa un heterociclo con uno o dos núcleos, aromático, no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A con de 1 a 4 átomos de N y/o O y/o S,  
 Het<sup>1</sup> significa un heterociclo con un núcleo, saturado, insaturado o aromático, no sustituido o sustituido una o dos veces con A con de 1 a 4 átomos de N y/o O y/o S,  
 Hal significa F, Cl, Br o I,  
 n significa 0, 1 ó 2,
- 25 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

## 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

- 30 Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que

- 5 Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidroisoindolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 10 4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en los que

R<sup>1</sup> significa H, A, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA', CH<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOA' o CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup>,

R<sup>2</sup> significa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COAr, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, Cyc, Alk o A,

R<sup>3</sup> significa CH<sub>3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOA',

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

- 15 Alk significa alqueno ramificado o no ramificado con 2-6 átomos de C,

A significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o CH no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de O, N y/o S, y/o 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

A' significa alquilo ramificado o no ramificado con 1-4 átomos de C,

- 20 Cyc significa cicloalquilo con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OA, COHet<sup>1</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, CONHHet<sup>1</sup>, NHCOCyc, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHA', CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, NHCOAlk, CONHCH(R<sup>4</sup>)CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHHet<sup>1</sup>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COHet<sup>1</sup> y/o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc,

- 25 Het significa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, indolilo o indazolilo no sustituido o sustituido una o dos veces con Hal y/o A,

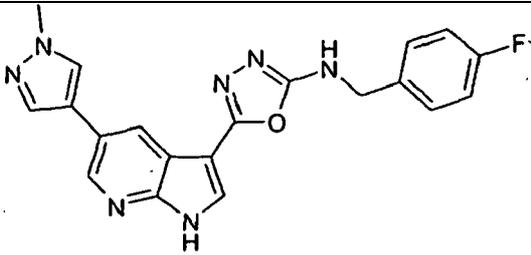
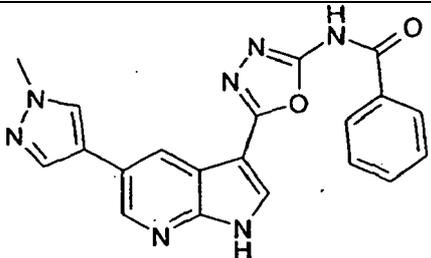
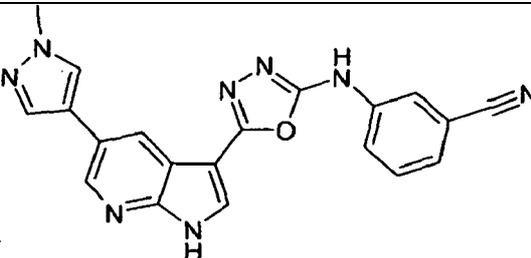
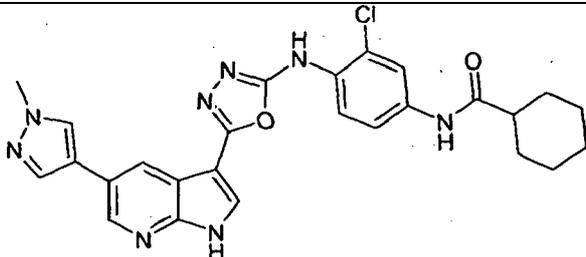
- 30 Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidroisoindolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo no sustituido o sustituido una o dos veces con A,

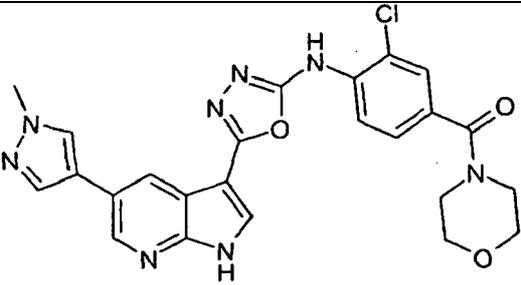
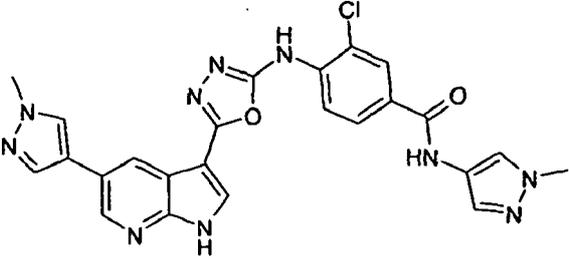
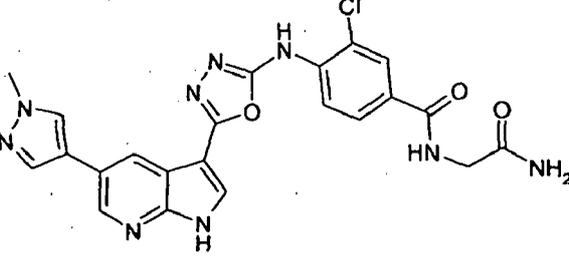
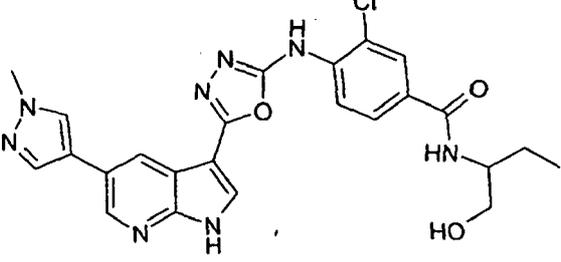
Hal significa F, Cl, Br o I,

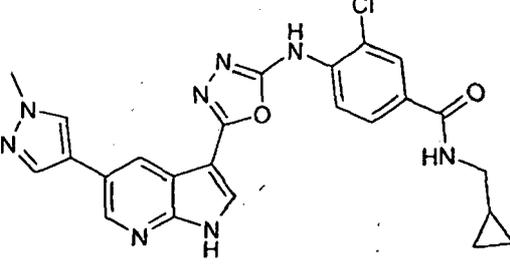
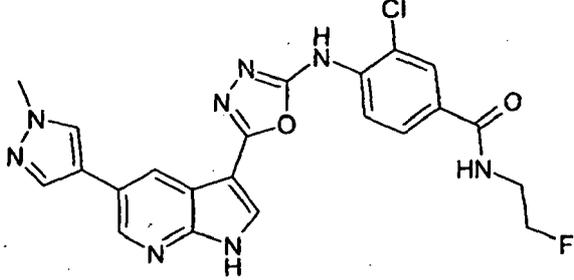
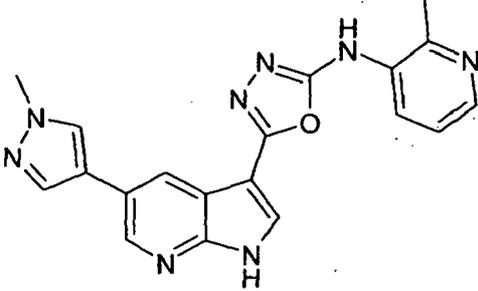
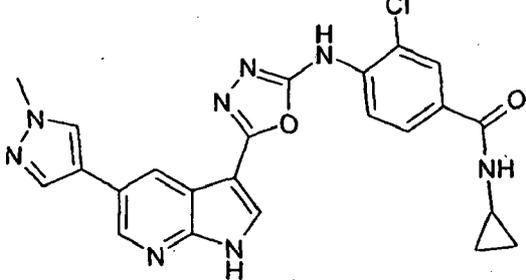
n significa 0, 1 ó 2,

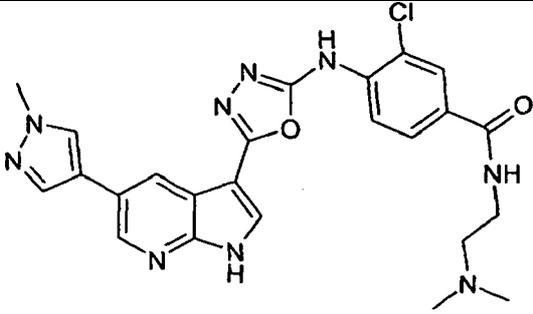
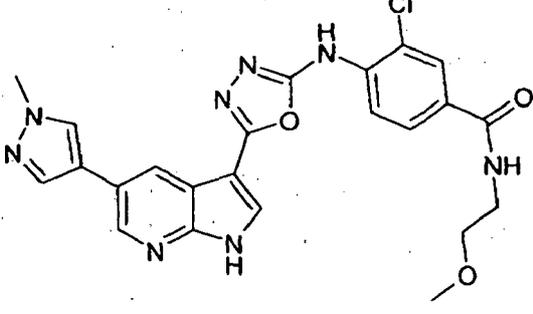
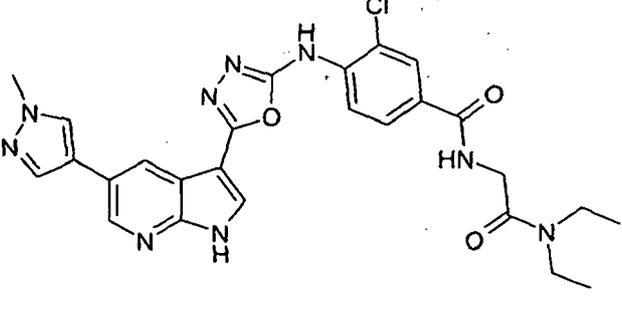
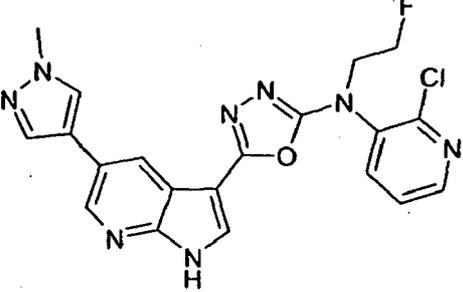
- 35 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

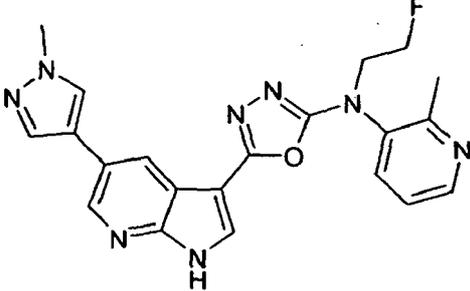
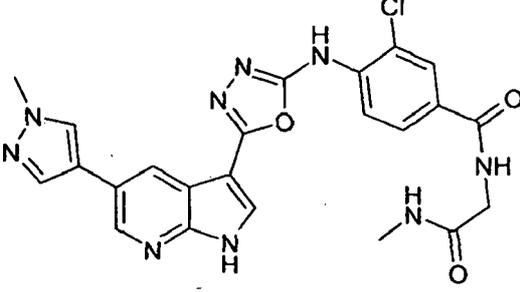
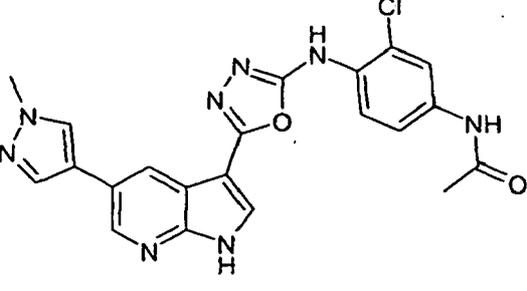
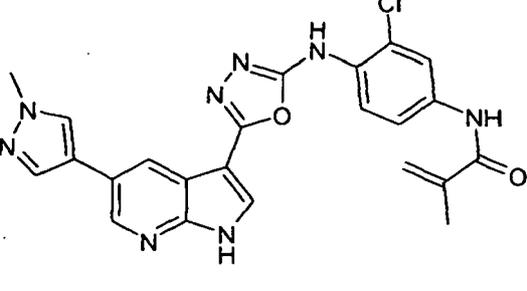
5. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

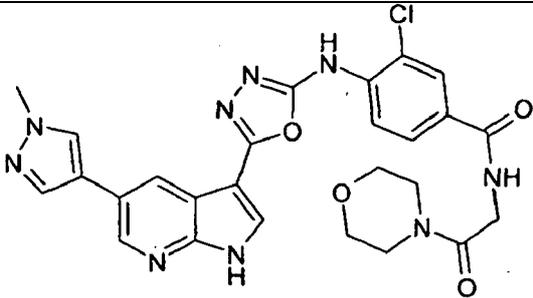
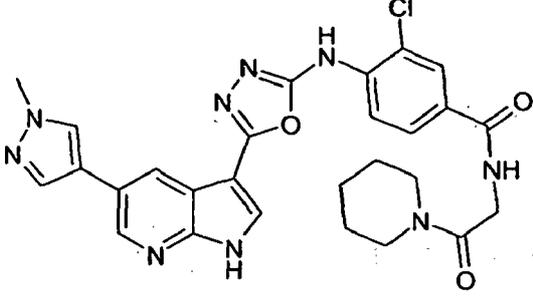
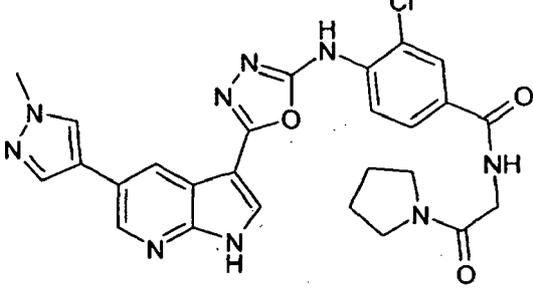
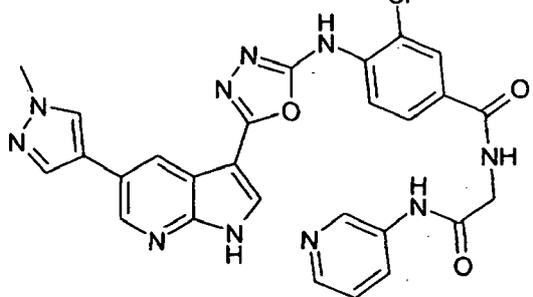
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
1	 <p data-bbox="571 667 1362 723">(4-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>
2	 <p data-bbox="536 1043 1398 1099">N-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida</p>
3	 <p data-bbox="504 1420 1430 1476">3-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzonitrilo</p>
21	 <p data-bbox="504 1796 1430 1852">(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-fenil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico</p>

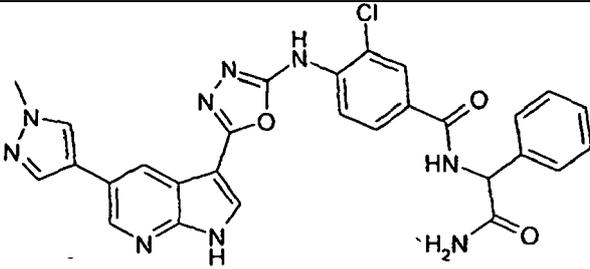
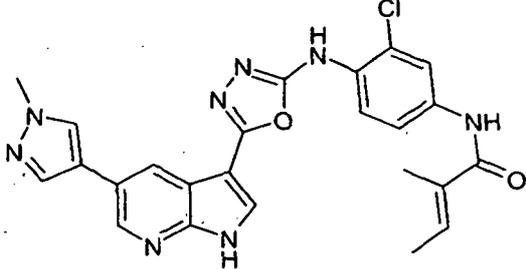
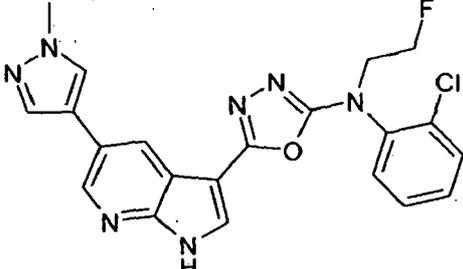
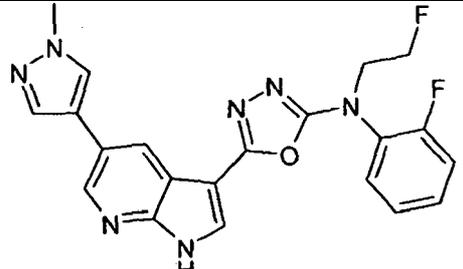
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
22	 <p data-bbox="507 674 1428 734">(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-fenil)-morfolin-4-il-metanona</p>
24	 <p data-bbox="491 1048 1444 1108">3-Cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-benzamida</p>
25	 <p data-bbox="512 1429 1423 1489">N-Carbamoilmetil-3-cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-benzamida</p>
26	 <p data-bbox="491 1809 1444 1870">3-Cloro-N-(1-hidroximetil-propil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilaminol-benzamida</p>

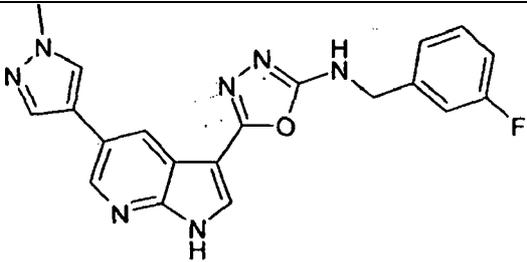
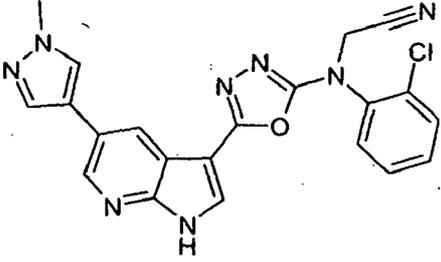
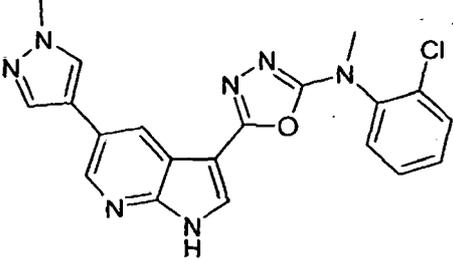
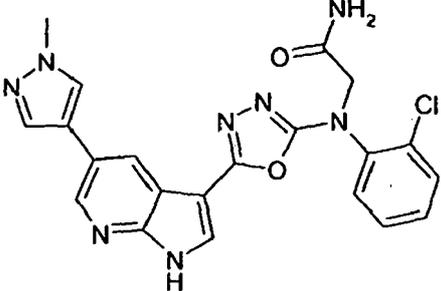
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
27	 <p data-bbox="510 660 1420 728">3-Cloro-N-ciclopropilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
28	 <p data-bbox="518 1052 1412 1120">3-Cloro-N-(2-fluoro-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
29	 <p data-bbox="534 1467 1396 1534">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metilpiridin-3-il)-amina</p>
30	 <p data-bbox="534 1870 1396 1937">3-Cloro-N-ciclopropil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>

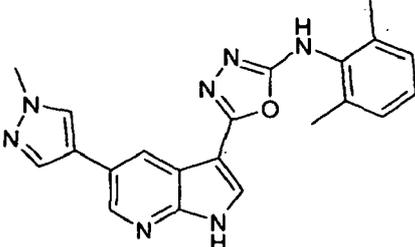
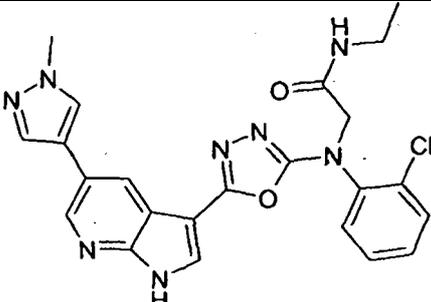
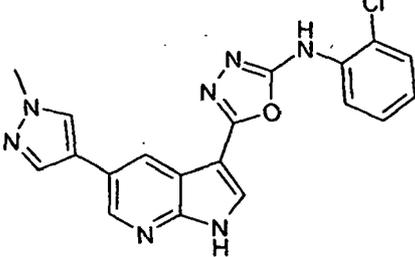
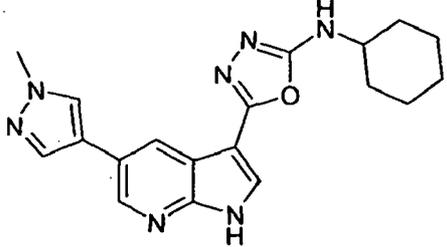
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
31	 <p>3-Cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
32	 <p>3-Cloro-N-(2-metoxi-etil)-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
33	 <p>3-Cloro-N-dietilcarbamoilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
34	 <p>(2-Cloro-piridin-3-il)-(2-fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>

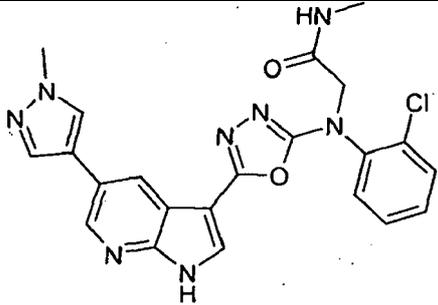
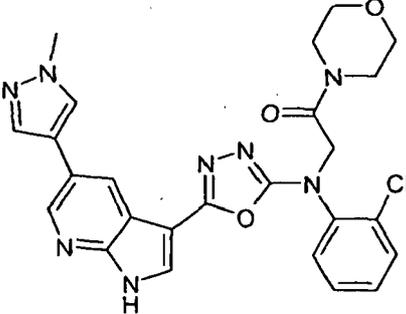
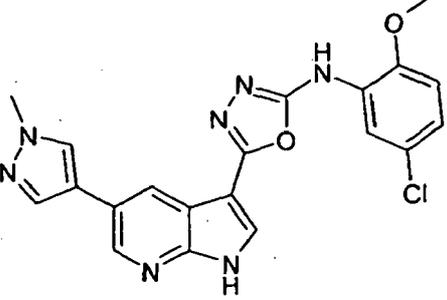
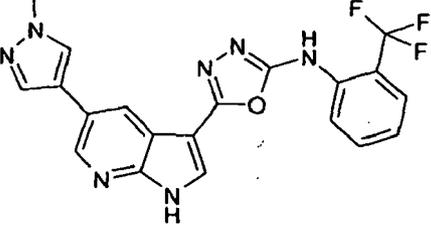
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
35	 <p data-bbox="497 654 1433 707">(2-Fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metil-piridin-3-il)-amina</p>
36	 <p data-bbox="497 1068 1433 1122">3-Cloro-N-metilcarbamoilmetil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
37	 <p data-bbox="497 1460 1433 1514">N-(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-fenil)-acetamida</p>
38	 <p data-bbox="497 1861 1433 1915">N-(3-Cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-fenil)-2-metil-acrilamida</p>

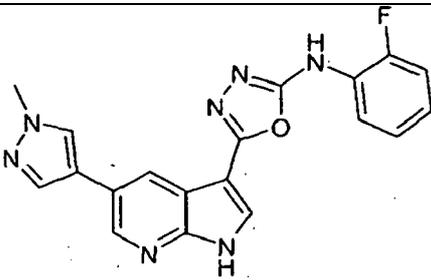
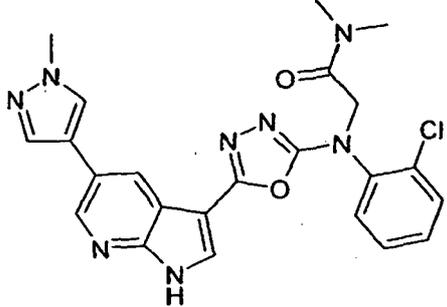
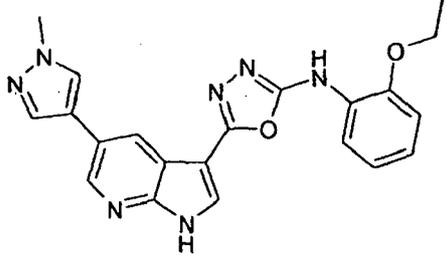
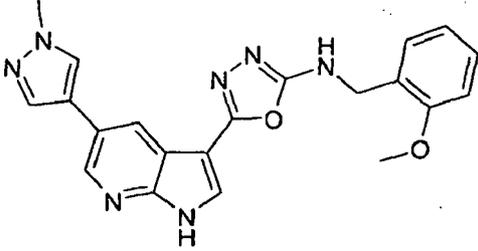
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
39	 <p data-bbox="507 689 1425 745">3-Cloro-4-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida</p>
40	 <p data-bbox="507 1111 1425 1167">3-Cloro-4-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-benzamida</p>
41	 <p data-bbox="507 1532 1425 1588">3-Cloro-4-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-N-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida</p>
42	 <p data-bbox="507 1953 1425 2009">3-Cloro-4-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-N-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-benzamida</p>

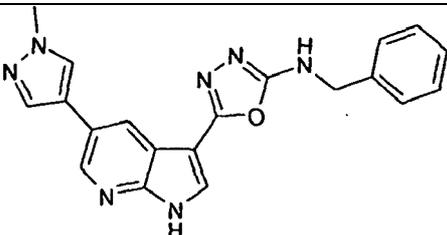
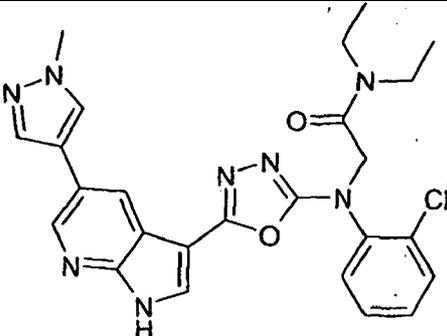
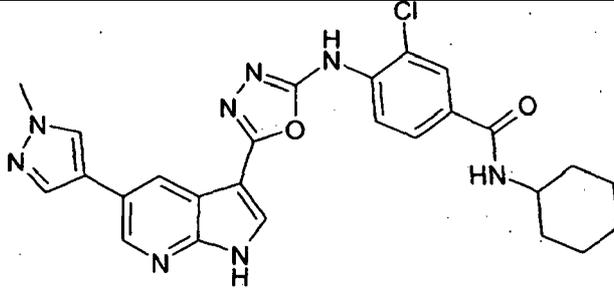
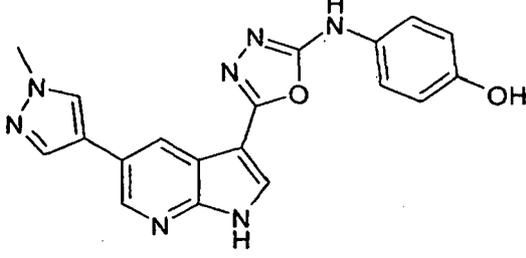
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
43	 <p data-bbox="497 622 1433 678">N-(Carbamoyl-phenyl-metil)-3-cloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino-benzamida</p>
44	 <p data-bbox="504 1010 1426 1066">(3-Chloro-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino)-fenil)-amida del ácido (E)-2-metil-but-2-enoico</p>
45	 <p data-bbox="510 1402 1420 1458">(2-Chloro-fenil)-(2-fluoro-etil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
46	 <p data-bbox="504 1798 1426 1854">(2-Fluoro-etil)-(2-fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>

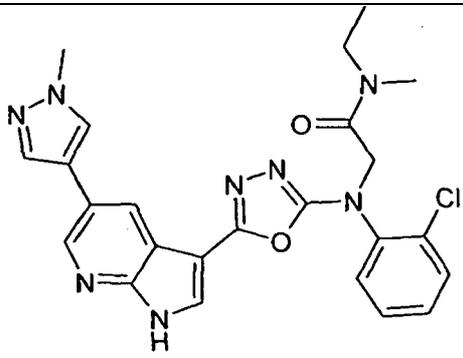
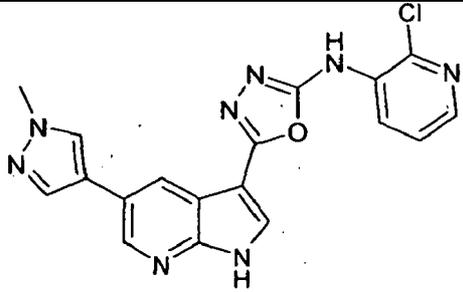
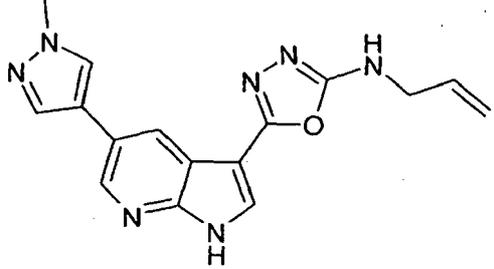
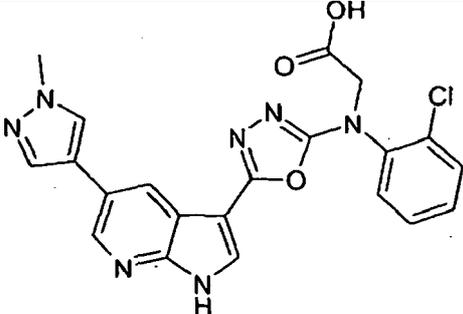
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
48	 <p data-bbox="571 651 1362 707">(3-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
49	 <p data-bbox="491 1025 1442 1081">((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acetonitrilo</p>
50	 <p data-bbox="555 1413 1378 1469">(2-Cloro-fenil)-metil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
51	 <p data-bbox="571 1823 1362 1879">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acetamida</p>

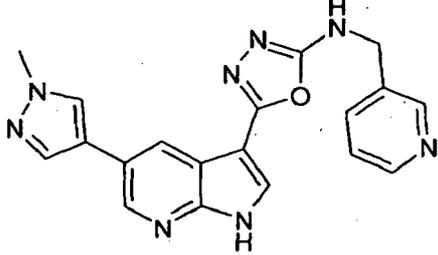
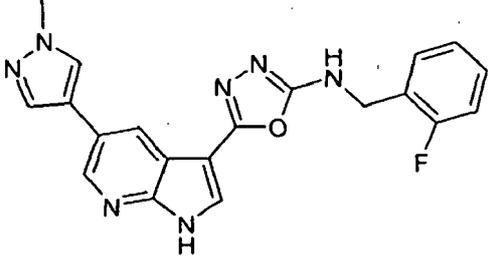
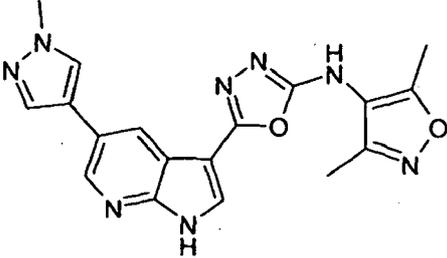
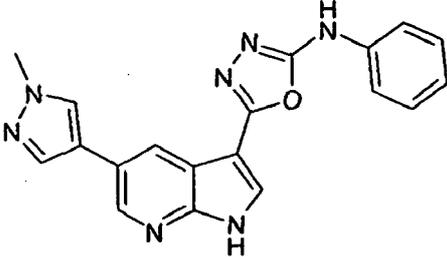
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
52	 <p data-bbox="566 649 1364 705">(2,6-Dimetil-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
53	 <p data-bbox="566 1075 1364 1131">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-etil-acetamida</p>
54	 <p data-bbox="494 1467 1428 1523">(2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
55	 <p data-bbox="494 1825 1428 1881">Ciclohexil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>

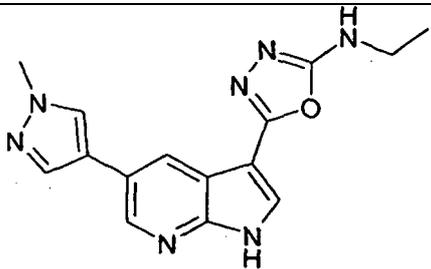
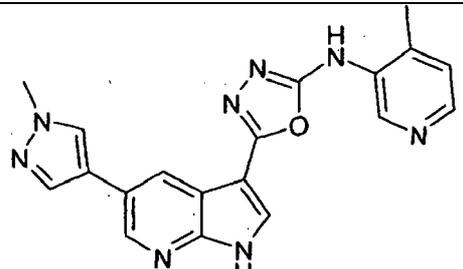
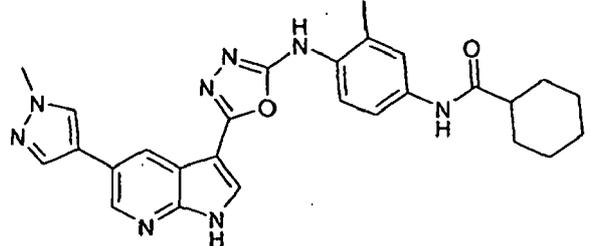
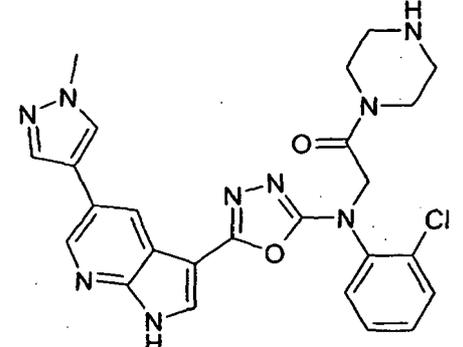
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
56	 <p data-bbox="571 698 1359 757">2-((2-Chloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-metil-acetamida</p>
57	 <p data-bbox="571 1137 1359 1196">2-((2-Chloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-1-morfolin-4-il-etanona</p>
58	 <p data-bbox="539 1563 1401 1621">(5-Chloro-2-metoxi-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
59	 <p data-bbox="539 1908 1401 1966">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-trifluorometilfenil)-amina</p>

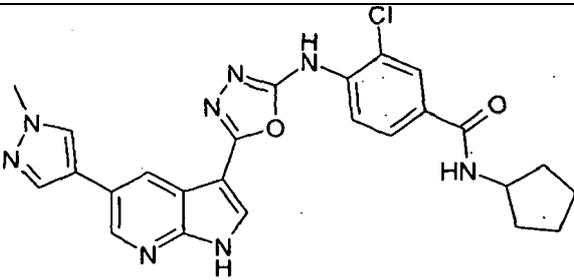
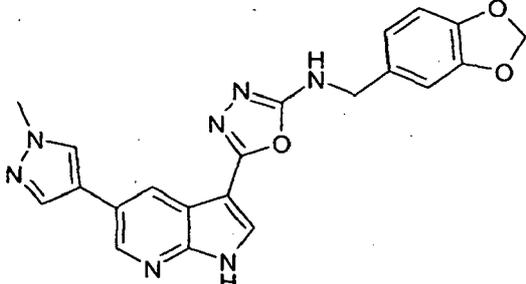
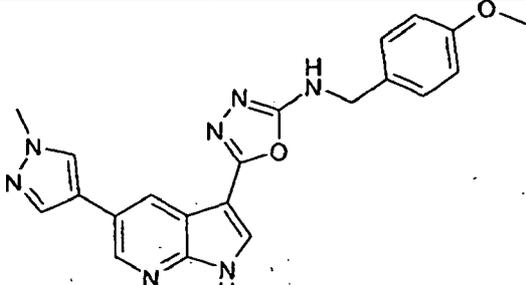
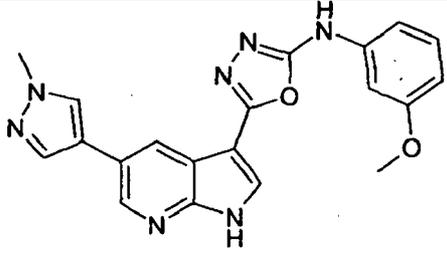
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
60	 <p data-bbox="491 660 1444 728">(2-Fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
61	 <p data-bbox="566 1086 1364 1153">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N,N-dimetil-acetamida</p>
62	 <p data-bbox="497 1467 1439 1534">(2-Etoxi-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
63	 <p data-bbox="566 1836 1364 1904">(2-Metoxi-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>

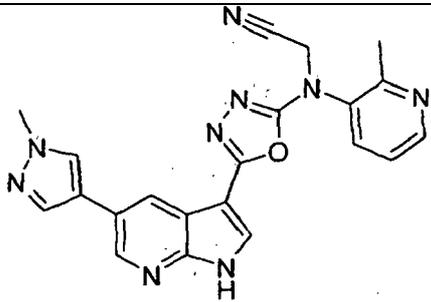
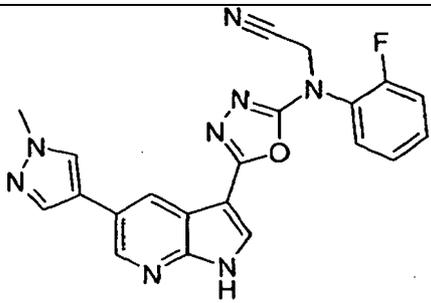
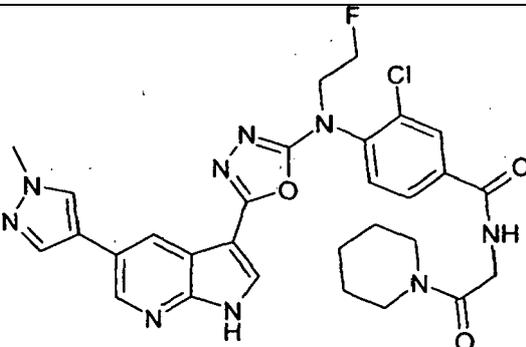
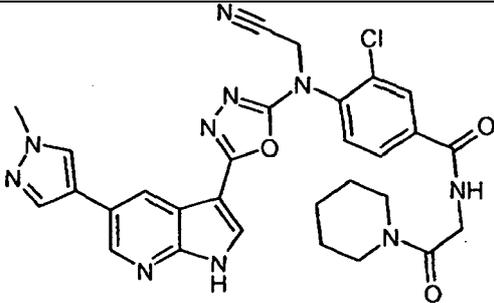
Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
64	 <p data-bbox="510 616 1428 683">Bencil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
65	 <p data-bbox="566 1075 1364 1142">2-((2-Cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N,N-dietil-acetamida</p>
66	 <p data-bbox="542 1489 1396 1556">3-Cloro-N-ciclohexil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino)-benzamida</p>
67	 <p data-bbox="502 1870 1428 1937">4-{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino)-fenol</p>

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
68	 <p data-bbox="558 728 1356 806">2-((2-Chloro-phenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-etil-N-metil-acetamida</p>
69	 <p data-bbox="542 1142 1372 1209">(2-Chloro-piridin-3-il)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
70	 <p data-bbox="494 1534 1436 1579">Alil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
71	 <p data-bbox="542 1937 1372 2004">Ácido ((2-cloro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acético</p>

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
72	 <p data-bbox="502 616 1433 676">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-piridin-3-ilmetilamina</p>
73	 <p data-bbox="571 992 1359 1052">(2-Fluoro-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>
74	 <p data-bbox="523 1368 1407 1429">(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>
75	 <p data-bbox="496 1744 1439 1774">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenilamina</p>

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
76	 <p data-bbox="494 649 1436 694">Etil-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
77	 <p data-bbox="526 1008 1404 1075">{5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-metilpiridin-3-il)-amina</p>
78	 <p data-bbox="494 1388 1420 1456">(3-Metil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino)-fenil)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico</p>
79	 <p data-bbox="558 1859 1372 1926">2-((2-Cloro-fenil)-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-1-piperazin-1-il-etanona</p>

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
81	 <p data-bbox="539 667 1396 728">3-Cloro-N-ciclopentil-4-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-benzamida</p>
82	 <p data-bbox="523 1079 1412 1140">Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-{5-[5-(1-metil(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
83	 <p data-bbox="571 1500 1364 1561">(4-Metoxi-bencil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
84	 <p data-bbox="491 1870 1444 1930">(3-Metoxi-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>

Compuesto n.º	Nombre y/o estructura
85	 <p data-bbox="526 683 1404 750">[[5-[5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metilpiridin-3-il)-amino]-acetonitrilo</p>
86	 <p data-bbox="574 1097 1356 1164">((2-Fluoro-fenil)-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-acetonitrilo</p>
87	 <p data-bbox="526 1568 1404 1635">3-Cloro-4-((2-fluoro-etil)-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-benzamida</p>
87a	 <p data-bbox="542 1982 1388 2049">3-Cloro-4-(cianometil-(5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-N-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-benzamida</p>

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

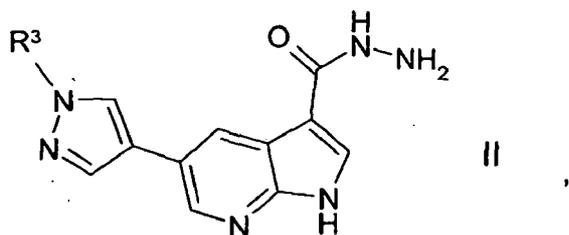
6. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

5 a) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que

R<sup>1</sup> significa H y

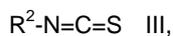
R<sup>2</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



10 en la que R<sup>3</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III



en la que R<sup>2</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

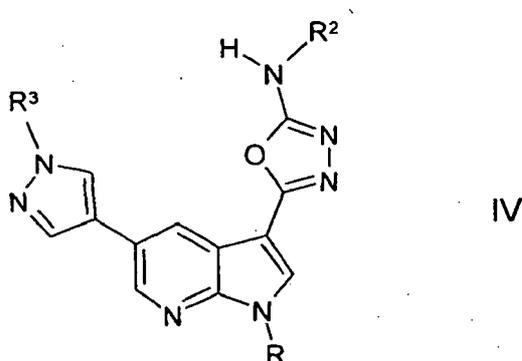
o

15 b) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que

R<sup>1</sup> significa A, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHA', CH<sub>2</sub>CONA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOA' o CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup> y

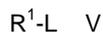
R<sup>2</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,



20 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y R significa un grupo protector de amino,

con un compuesto de fórmula V



en la que L significa Cl, Br, I, tosilato o mesilato,

y al mismo tiempo o a continuación se separa el grupo protector de amino,

y/o

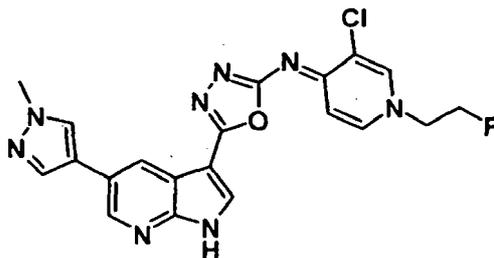
se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

5 7. Fármaco, que contiene al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1-5 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral, metástasis tumorales y/o SIDA.

10 9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para su uso para el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.

10. Compuesto [3-cloro-1-(2-fluoro-etil)-1H-piridin-(4E)-iliden]-{5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina



20 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.