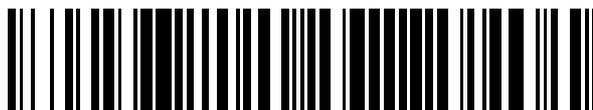


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 427**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 209/08** (2006.01)

**C07D 209/10** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2009 E 09778705 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2342202**

54 Título: **Derivados de azaindol**

30 Prioridad:

**23.10.2008 DE 102008052943**

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

**12.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO y  
KOOLMAN, HANNES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 559 427 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 azaindol

Antecedentes de la invención

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

10 La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos, en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de cinasas, en particular de las tirosina cinasas y/o serina/treonina cinasas, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades debidas a cinasa. La presente invención se refiere en particular a compuestos y al uso de compuestos, en los que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de Met cinasa.

15 Uno de los mecanismos principales mediante los que se provoca la regulación celular es mediante la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que a su vez modulan rutas bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas representa un proceso a través del cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, lo que finalmente da como resultado una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se solapan, tal como se deduce de la existencia de muchas proteínas cinasas así como de fosfatasas. La fosforilación de proteínas aparece principalmente en los restos serina, treonina o tirosina, y por tanto las proteínas cinasas se clasificaron según su especificidad del sitio de fosforilación, es decir las serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Dado que la fosforilación es un proceso tan extendido en las células y  
20 dado que los fenotipos celulares se ven influenciados en su mayor parte por la actividad de estas rutas, actualmente se asume que varios estados patológicos y/o enfermedades son atribuibles o bien a una activación divergente o bien a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de cinasas. Por consiguiente, se prestó una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos, que pueden modular su actividad (artículo de revisión, véase: Weinstein-Oppenheimer *et al.* *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

25 El papel del receptor de tirosina cinasa, Met, en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente de HGF (*hepatocyte growth factor*, factor de crecimiento de hepatocitos) se describe por S. Berthou *et al.* en *Oncogene*, vol. 23, n.º 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en ese documento, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para la lucha contra el cáncer. Otro inhibidor de Met cinasa para la terapia contra el cáncer se describe por J.G. Christensen *et al.* en *Cancer Res.*  
30 2003, 63(21), 7345-55. H. Hov *et al.* en *Clinical Cancer Research* vol. 10, 6686-6694 (2004) informan de un inhibidor de tirosina cinasa adicional para la lucha contra el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, va dirigido contra el receptor de HGF, c-Met. Además se informa allí que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes formas de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple.

35 Por tanto es deseable la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina cinasas y/o serina/treonina cinasas, en particular de la Met cinasa, y constituye un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

40 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met cinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones inducidas por Met cinasa, tales como angiogénesis, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, tales como degeneración macular debida a la edad, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis,  
45 curación de heridas, rechazo de un trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunitario, también enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, a este respecto también inestabilidad y penetrabilidad (permeabilidad) y similares en mamíferos.

50 Pueden tratarse tumores sólidos, en particular tumores de crecimiento rápido, con inhibidores de Met cinasa. A estos tumores sólidos pertenecen la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre los que se encuentra el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

La presente invención va dirigida a procedimientos para la regulación, modulación o inhibición de la Met cinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en relación con actividad Met cinasa no regulada o alterada. En

particular, los compuestos de fórmula I también pueden utilizarse en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de fórmula I pueden usarse para proporcionar en determinadas quimioterapias contra el cáncer existentes efectos aditivos o sinérgicos, y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de determinadas irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes.

- 5 Además, los compuestos de fórmula I pueden usarse para aislar y para estudiar la actividad o expresión de Met cinasa. Además, son adecuados en particular para el uso en procedimientos de diagnóstico para enfermedades en relación con actividad Met cinasa no regulada o alterada.

10 Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa *in vivo* en un modelo de tumor de xenotrasplante. 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 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, prevenir el crecimiento metastásico, reducir las reestenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

20 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.

25 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina 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 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 cuentan las células viables 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.

35 Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan entre sí para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

45 La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de la mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

50 Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En caso de existir una unión inhibidora no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

55 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

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 neointima. 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.

#### Estado de la técnica

Otros derivados de azaindol se describen como inhibidores de cinasa en los documentos WO2004016609, WO1999020624, WO2004078756, WO2005062795, WO2005085244, WO2005095400, WO2006004984, WO2006127587, WO2006017443, WO2006112828, WO2004032874, WO2007002433, WO2007002325, WO2007007919, WO2007044779, WO2007067537, WO2007077949, US7282588, WO2007135398, WO2007076320, WO2006114520, WO2008014249. Otros derivados heterocíclicos se describen en los siguientes documentos:

KOOLMAN H ET AL: "Syntheses of novel 2,3-diaryl-substituted 5-cyano-4-azaindoles exhibiting c-Met inhibition activity", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, n.º 7, 1 de abril de 2009 (01/04/2009), páginas 1879-1882, XP025974880 ISSN: 0960-894X;

LU, BRUCE Z. ET AL: "A practical mild, one-pot, regiospecific synthesis of 2,3-disubstituted indoles via consecutive Sonogashira and Cacchi reactions" ORGANIC LETTERS, 8(15), 3271-3274 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2006, XP002564992 tabla 2; compuesto 8;

HARDY C R ET AL: "RING OPENING OR REARRANGEMENT VERSUS N-OXIDATION IN THE ACTION OF PERACIDS UPON PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES, PYRROLO[2,3-B]PYRAZINES, AND TRIAZOLO[1,5-A]- AND TRIAZOLO[4,3-A]-PYRAZINE. SOME CHEMICAL AND SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF THE TRIAZOLOPYRAZINES AND T" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, n.º 2, 1 de enero de 1980 (01/01/1980), páginas 506-511, XP001107183 ISSN: 0300-922X compuesto 8;

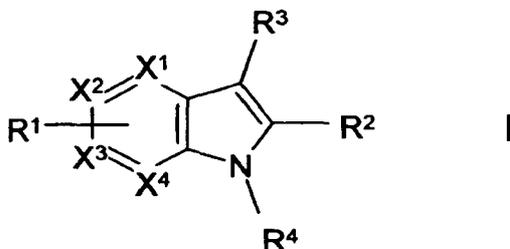
COLDMAN M W G ET AL: "STRUCTURAL PROBLEMS IN THE INDOLE GROUP. PART V. SOME DERIVATIVES OF 2 : 3-DIPHENYLINDOLE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1 de enero de 1954 (01/01/1954), páginas 4528-4532, XP008063336, ISSN: 0368-1769 página 4532, línea 1;

WO 01/30774 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND G.M.B.H., ALEMANIA) 3 de mayo de 2001 (03/05/2001) página 22, línea 30;

UJJAINWALLA F ET AL: "Synthesis of 5-, 6- and 7-Azaindoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 39, n.º 30, 23 de julio de 1998 (23/07/1998), páginas 5355-5358, XP004123231 ISSN: 0040-4039 tablas 1-3.

#### Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



en la que

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>,

X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> significan en cada caso independientemente entre sí CH o N,

## ES 2 559 427 T3

significando sólo uno de los restos  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  N,

$R^1$  significa H, CN, Hal, Het<sup>2</sup>, A, COOH, COOA o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NA<sub>2</sub>,

$R^2$  significa H, Het<sup>1</sup> o Ar,

$R^3$  significa H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o Het<sup>1</sup>,

5 siendo uno de los restos  $R^2$  o  $R^3 \neq$  H,

$R^4$  significa H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o Het<sup>2</sup>,

Het<sup>1</sup> significa un heterociclo aromático, con uno o dos núcleos, con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, NH<sub>2</sub> y/o NHCH<sub>2</sub>Ar,

10 Het<sup>2</sup> significa un heterociclo saturado o insaturado, con un núcleo, con de 1 a 2 átomos de N y/o O, que puede estar sustituido una o dos veces con A,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, OH, OA, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, COOH, COOA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, CHO, COA, CHO, CONH<sub>2</sub>, CONHA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, CONA<sub>2</sub> y/o NHCOA,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

15 Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 1, 2, 3 ó 4,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

20 El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones sirve sólo para fines de información.

Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos.

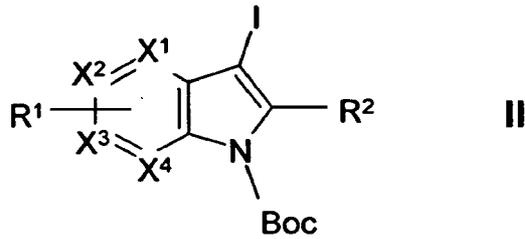
25 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos.

30 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.

35 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos según la invención, 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.

40 Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 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 por que

a) para la producción de un compuesto de fórmula I, en la que  $R^4$  significa H, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados correspondientes a los de la reivindicación 1

con un compuesto de fórmula III

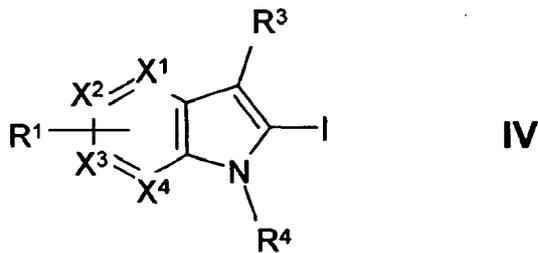


5 en la que  $R^3$  tiene el significado correspondiente al de la reivindicación 1, y L significa un resto ácido borónico o éster de ácido borónico,

y a continuación o al mismo tiempo se separa el grupo Boc,

o

10 b) para la producción de un compuesto de fórmula I, en la que  $R^4$  significa H, se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV



en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^1$  y  $R^3$  tienen los significados correspondientes a los de la reivindicación 1, y  $R^4$  significa H,

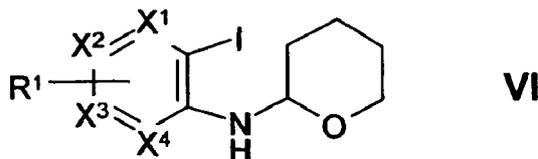
con un compuesto de fórmula V

15  $R^2-L \quad \text{V}$

en la que  $R^2$  tiene el significado correspondiente al de la reivindicación 1, y L significa un resto ácido borónico o éster de ácido borónico,

o

20 c) para la producción de un compuesto de fórmula I, en la que  $R^4$  significa H, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI



en la que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  y  $R^1$  tienen los significados correspondientes a los de la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula VII



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados correspondientes a los de la reivindicación 1,

y/o

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

5 Anteriormente y a continuación los restos X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

Para todos los restos, que aparecen múltiples veces, sus significados son independientes entre sí.

10 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 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 especialmente preferible alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br.

15 A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

R<sup>1</sup> significa preferiblemente CN, Hal o Het<sup>2</sup>, además H, A, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NA<sub>2</sub> o CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sub>2</sub>.

R<sup>2</sup> significa preferiblemente Het<sup>1</sup> o Ar, además H.

20 R<sup>3</sup> significa preferiblemente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o Het<sup>1</sup>, además H.

R<sup>4</sup> significa preferiblemente H, además A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar o Het<sup>2</sup>.

25 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-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, más preferiblemente 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, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

35 Ar significa de manera especialmente preferible fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, OH, OA, CN, NO<sub>2</sub> y/o SO<sub>2</sub>A.

40 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, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 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-bencisotiazolilo, 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, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Het<sup>1</sup> significa de manera especialmente preferible tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo o pirrolo[2,3-b]piridinilo, pudiendo estar los heterociclos también sustituidos una, dos o tres veces con Hal, A, NH<sub>2</sub> y/o NHCH<sub>2</sub>Ar.

- 5 Het<sup>2</sup> significa a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo, 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-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 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.

Het<sup>2</sup> significa de manera especialmente preferible piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o tetrahidropiraniilo, pudiendo estar los heterociclos también sustituidos una o dos veces con A.

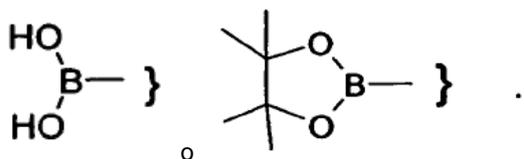
- 15 Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferible F o Cl; m significa preferiblemente 1 ó 2; n significa preferiblemente 0, 1, 2 ó 3.

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.

- 20 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.

- 25 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. La reacción tiene lugar en condiciones conocidas para el experto para una reacción de Suzuki.

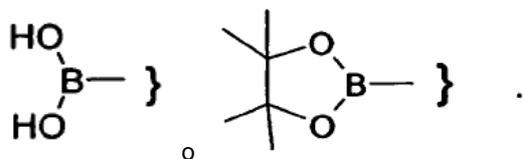
Los compuestos de partida de fórmulas II y III son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos. En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente



- 30 La reacción tiene lugar en las condiciones convencionales de un acoplamiento de Suzuki. 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 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. 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; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil 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 nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferiblemente el etanol, tolueno, dimetoxietano y/o agua.

- 45 Además pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. La reacción tiene lugar en condiciones que son conocidas para el experto para una reacción de Suzuki.

Los compuestos de partida de fórmulas IV y V son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos. En los compuestos de fórmula V, L significa preferiblemente



La reacción tiene lugar en las condiciones convencionales de un acoplamiento de Suzuki. 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 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Como disolventes inertes son adecuados los mencionados anteriormente.

Además pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII. Los compuestos de partida de fórmulas VI y VII son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán 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 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Como disolventes inertes son adecuados los mencionados anteriormente.

Además pueden acilarse grupos amino libres de la manera habitual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

Además pueden obtenerse los compuestos de fórmulas I, liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de contener uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de H, que está unido con un átomo de N, llevan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (en el que R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además se prefieren sustancias de partida, que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo portan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R''O-fenilo (en el que R'' significa un grupo protector de hidroxilo).

También pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes, en la molécula de la sustancia de partida. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, pueden separarse en muchos casos de manera selectiva.

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 alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo como CBZ ("carbобензоxilo"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos, que son adecuados, para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, que sin embargo 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 los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico, porque vuelven a eliminarse después de la reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos

con 1-20, en particular 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son entre otros terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, prefiriéndose especialmente bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de su éster terc-butílico (por ejemplo Asp(OBut)).

- 5 La liberación de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 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 orgánicos 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  
10 disolventes inertes 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  
15 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°.

- 20 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  
25 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

- Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por  
30 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 orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus  
35 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 según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 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 ácido yodhídrico, 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  
45 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 según la reivindicación 1 las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclohexanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, 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.  
50  
55

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 prefieren 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 según la reivindicación 1, que se 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 de 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.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1 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 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 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.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

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.

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.

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.

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.

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.

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 en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en 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 en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales 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. 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.

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 isosteáricos 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.

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.

5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como las sales 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.

10 Los compuestos de fórmula I así como las sales 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, polihidroxietilaspártamidofenol 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, poliactetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

20 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.

25 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.

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.

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

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

35 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.

40 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.

45 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

50

comprimidos estériles.

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.

- 5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del 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 intestinal  
10 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  
15 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.

#### Uso

- 20 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina cinasa. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos (o angiogénesis), que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).
- 25 La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas 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. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de  
30 células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, en la que está implicada la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo, en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular, tal como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares. El uso  
35 de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares. Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales  
40 fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad condicionada por tirosina cinasa o de una afección condicionada por tirosina cinasa 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. La presente invención  
45 comprende también el uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina. Procedimientos para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares tales como retinopatía diabética y degeneración macular debida a la edad también forman parte de la invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del  
50 grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o afecciones condicionadas por tirosina cinasa" se refiere a estados patológicos, que dependen de la actividad de una o varias tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan o bien directamente o bien indirectamente en las rutas de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. A las enfermedades, que están asociadas con actividad tirosina  
55 cinasa, pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos, que fomenta el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de

cáncer, en particular tumores de crecimiento rápido.

Se prefiere especialmente el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, siendo la enfermedad un tumor sólido.

5 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo de los tumores del pulmón, 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 y/o de la laringe.

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.

10 Además se prefiere el uso 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.

15 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

20 El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede emplearse como terapia individual o adicionalmente al compuesto según la invención comprender una quimioterapia o radioterapia o intervención convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

25 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

30

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

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

40 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, que por ejemplo comprenden aquellos inhibidores de anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento procedente de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

45

50 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [Avastin™]), compuestos, como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos, que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina- $\alpha\beta$ 3 y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra la lista indicada anteriormente, como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;

5 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo enfoques para sustituir genes modificados, tal como enfoques de p53 modificado o de BRCA1 o BRCA2 modificado, de GDEPT (terapia *gene-directed enzyme pro-drug*, terapia con profármaco enzimático dirigida a gen), aquellas que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

10 (ix) enfoques de terapia inmunitaria, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques usando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques usando anticuerpos antiidiotípicos.

15

Preferiblemente, pero no exclusivamente, los fármacos de la tabla 1 siguiente se combinan con los compuestos de fórmula I según reivindicación 1.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazona altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxiftalatoplatino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aeterna) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcicidina (Taiho)

Tabla 1.		
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharma) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina) epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiromicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomícínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) dolastatina 10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

Tabla 1.		
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	triclóhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloioximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitreinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchronovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (GemVax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megesterol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1.		
Diversos agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)                      tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)                      alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)                      CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)                      P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)                      CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)                      GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)                      inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)                      efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)                      PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)                      tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)                      histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)                      tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)                      cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA)                      SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)                      CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth)                      Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)                      CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)                      AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)                      WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)                      PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)                      bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)                      SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)                      TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)                      PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)                      midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)                      briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)                      CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)                      SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)                      ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)                      ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)                      galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)                      tirapazamina (agente de reducción, SRI International)                      N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon)                      R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)                      3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)                      seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)                      131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)                      eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)                      ácido minodrólico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)                      Indisulam (estimulante de p53, Eisai)                      apidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)                      rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech)                      gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst)                      PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)                      Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)                      triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)                      SN-4071 (agente antineoplásico, Signature BioScience)                      TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)                      PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)                      doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)                      CHS-828 (agente citotóxico, Leo)                      ácido transretinoico (diferenciador, NIH)                      MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)                      apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology)                      urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)                      Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)                      brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)</p>

Un tratamiento común de este tipo puede conseguirse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o

separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación utilizan los compuestos según la invención.

#### Ensayos

- 5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibitoria de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (véase por ejemplo Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, In Vitro 18:538-549).

#### Medición de la actividad Met cinasa

- 10 La Met cinasa se expresa según las instrucciones del fabricante (Met, active, Upstate, n.º de catálogo 14-526) con el propósito de la producción de proteínas en células de insecto (Sf21; *S. frugiperda*) y la posterior purificación mediante cromatografía de afinidad como proteína humana recombinante "marcada con 6His N-terminal" en un vector de expresión de Baculovirus.

- 15 Para la medición de la actividad cinasa puede recurrirse a diferentes sistemas de medición disponibles. En el procedimiento de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el procedimiento Flashplate o la prueba de unión de filtro se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP marcado radiactivamente (<sup>32</sup>P-ATP, <sup>33</sup>P-ATP). En caso de existir una unión inhibitoria no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).
- 20

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-anticuerpo se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

- 25 Procedimiento Flashplate (Met cinasa):

- Como placas de prueba sirven placas de microtitulación de 96 pocillos Flashplate<sup>R</sup> de la empresa Perkin Elmer (n.º de cat. SMP200). En la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de cinasa descrita más adelante. Se incuban Met cinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) con <sup>33</sup>P-ATP marcado radiactivamente en presencia y ausencia de sustancias de prueba en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente 3 h. Se detiene la reacción con 150 µl de una disolución de EDTA 60 mM. Tras incubación durante 30 min más a temperatura ambiente se succionan los sobrenadantes y se lavan los pocillos tres veces con en cada caso 200 µl de una disolución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad asociada tiene lugar por medio de un aparato de medición de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer). Como valor completo se usa la reacción de cinasa libre de inhibidor. Éste debería encontrarse aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (CI50) tiene lugar usando el programa RS1\_MTS ().
- 30
- 35

Condiciones de reacción de cinasa por pocillo:

- 30 µl de tampón de ensayo  
 10 µl de sustancia que va a someterse a prueba en tampón de ensayo con DMSO al 10%  
 40 10 µl de ATP (concentración final 1 µM en frío, <sup>33</sup>P-ATP 0,35 µCi)  
 50 µl de mezcla de Met cinasa/sustrato en tampón de ensayo;  
 (10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Disoluciones usadas:

- 45 - tampón de ensayo:

- HEPES 50 mM  
 cloruro de magnesio 3 mM  
 ortovanadato de sodio 3 µM  
 cloruro de manganeso (II) 3 mM  
 50 ditiotreitól (DTT) 1 mM

pH= 7,5 (ajustar con hidróxido de sodio)

- disolución de detención:

Titriplex III (EDTA) 60 mM

- <sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

5 - Met cinasa: Upstate, n.º de cat. 14-526, disolución madre 1 µg/10 µl; actividad espec. 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma n.º de cat. P1152

Pruebas *in vivo*

Proceso experimental: Los ratones Balb/C hembra (criador: Charles River Wiga) tenían a su llegada una edad de 5 semanas. Se aclimataron durante 7 días en nuestras condiciones de cría. A continuación se inyectaron a cada ratón 10 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ y Mg++) por vía subcutánea en la zona de la pelvis. Tras 5 días se aleatorizaron los animales en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen tumoral medio de 110 µl (intervalo: 55 - 165). Al grupo de control se le administraron 100 µl de vehículo (metilcelulosa al 0,25%/tampón acetato 100 mM, pH 5.5), a los grupos de tratamiento se les administraron 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (volumen igualmente 100 µl/animal) por sonda gástrica diariamente. 15 Tras 9 días los controles tenían un volumen medio de 1530 µl y se finalizó el ensayo.

Medición del volumen tumoral: Se midieron la longitud (L) y la anchura (B) con un calibrador y se calculó el volumen tumoral según la fórmula LxBxB/2.

Condiciones de cría: En cada caso 4 ó 5 animales por jaula, alimentación con pienso para ratones comercial (empresa Sniff).

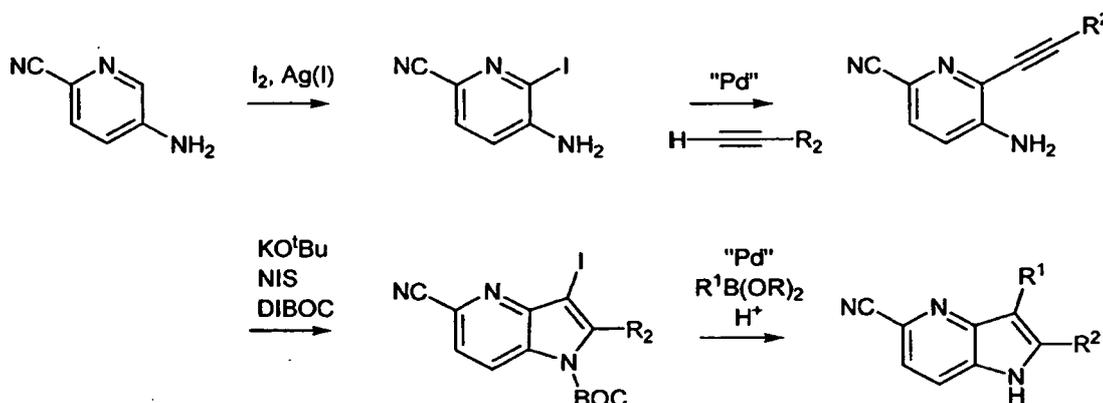
20 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

25 Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M<sup>+</sup>  
 FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>  
 ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por Electrospray) (M+H)<sup>+</sup>

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

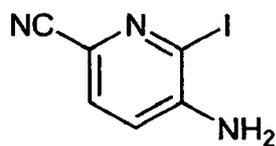
**Ejemplo 1**

La producción tiene lugar de manera análoga al esquema de reacción general siguiente



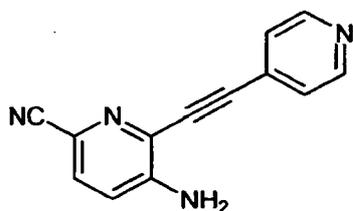
Producción de 3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo ("A1")

1.1 A una disolución de 10,0 g (83,94 mmol) de 5-amino-2-cianopiridina en 150 ml de etanol se le añaden directamente 27,91 g (109,96 mmol) de yodo y 34,02 g (109,13 mmol) de sulfato de plata y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente a lo largo de 11 h. Se filtra el sedimento y se lava posteriormente el residuo varias veces con etanol. Se concentran a vacío las fases orgánicas combinadas y se purifica cromatográficamente el residuo sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8/2). Se obtienen 16,30 g (66,52 mmol, 79,2%) de 5-amino-6-yodopicolinonitrilo como cristales de color beis



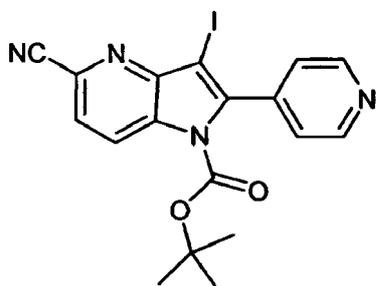
; ESI-MS: m/z: 246 ([M+H]<sup>+</sup>).

1.2 Se secan 5,02 g (20,50 mmol) de 5-amino-6-yodopicolinonitrilo y 33,39 g (102,50 mmol) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a vacío y se disuelven bajo nitrógeno en 100 ml de THF seco. Se añaden 3,14 g (22,55 mmol) de clorhidrato de 4-etilpiridino, 390 mg (2,05 mmol) de CuI y 837 mg (1,02 mmol) de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bajo nitrógeno y se agita la disolución a 50°C a lo largo de 48 h, entonces durante 72 h más a TA. Se filtra el sedimento y se lava éste posteriormente con acetato de etilo. Se concentran a vacío las fases orgánicas combinadas y se mezcla el residuo con disolución de NaCl, se extrae con EE y se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras eliminar el disolvente se obtiene tras cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EE/MeOH 99/1 a 95/5) 2,80 g (12,71 mmol, 62%) de 5-amino-6-(piridin-4-iletinil)picolinonitrilo como un sólido de color amarillo



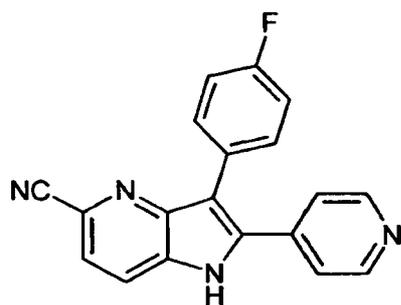
; ESI-MS: m/z: 221 ([M+H]<sup>+</sup>), 463 ([2M+Na]<sup>+</sup>).

1.3 Se secan 1,75 g (4,90 mmol) de 5-amino-6-(piridin-4-iletinil)picolinonitrilo a vacío y se disuelven bajo nitrógeno en 15 ml de NMP. Tras añadir 935 mg (8,33 mmol) de terc-butilato de potasio se calienta la mezcla de reacción durante 4 h hasta 90°C. A continuación se enfría hasta 0°C y se añade gota a gota una disolución de 1,65 g (7,35 mmol) de N-yodosuccinimida en 10 ml de NMP. Tras 1 h a TA se enfría de nuevo la mezcla de reacción hasta 0° y se añade gota a gota una disolución de 5,35 g (24,52 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y 599 mg (4,90 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina en 5 ml de NMP. Tras 1 h a 0°C se mezcla la mezcla de reacción con 250 ml de agua helada y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se elimina el disolvente a vacío. Tras una cromatografía ultrarrápida sobre óxido de aluminio neutro (eluyente: EE/CH 9/1) se obtienen 1750 mg (3,92 mmol, 80%) de 5-ciano-3-yodo-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo como sólido de color blanco



; ESI-MS: m/z: 447 ([M+H]<sup>+</sup>), 347 ([M-BOC]<sup>+</sup>).

1.4 Se agita una disolución de 223 mg (0,5 mmol) de 5-ciano-3-yodo-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo, 104 mg (0,75 mmol) de ácido 4-fluorobenzenoborónico y 207 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 7,5 ml de DME/H<sub>2</sub>O (2/1) 10 min en baño de ultrasonidos y se mezcla bajo nitrógeno con 20 mg (0,025 mmol) de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio(II)-diclorometano]. Tras calentar hasta 80°C durante 2,5 h se enfría la mezcla de reacción hasta TA y se añaden gota a gota 5 ml de una disolución de etanol.HCl y a continuación se agita durante 16 h a 60°C. Tras enfriar hasta TA se ajusta el pH con disolución diluida de NaOH a aproximadamente 12 y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a vacío. Tras una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EE/MeOH 9/1) se obtienen 136 mg (0,43 mmol, 86%) de 3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo ("A1") como un sólido de color amarillo;



"A1";

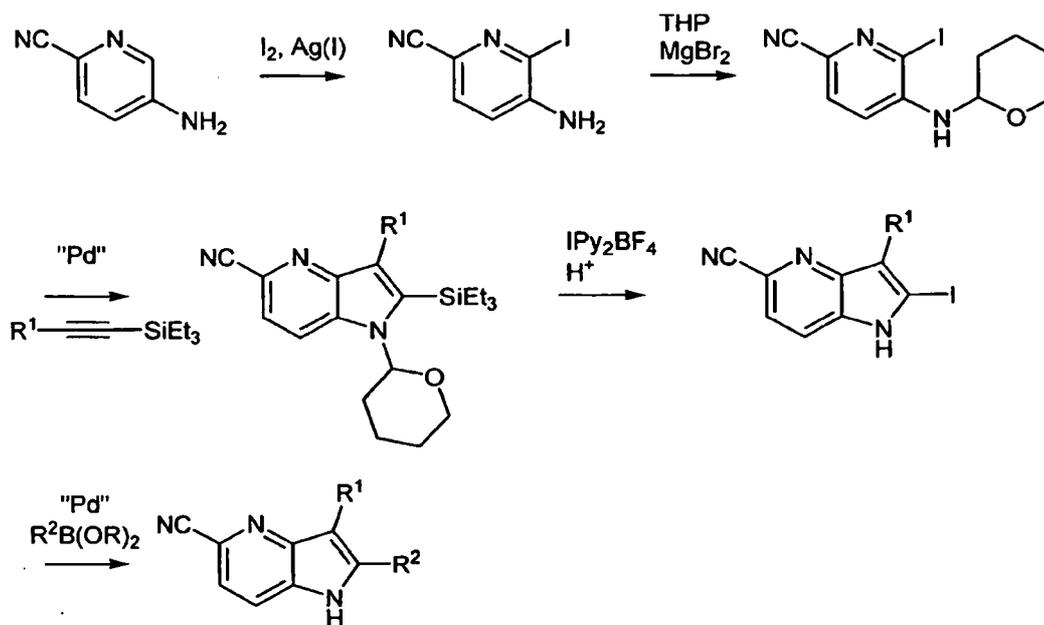
ESI-MS: m/z: 315 ([M+H]<sup>+</sup>), 651 ([2M+Na]<sup>+</sup>);

EI-MS: m/z (%): 313 (100, [M-H]<sup>+</sup>), 286 (15, [C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>]<sup>+</sup>); F. 230°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,30 (dd, 2H, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz), 7,48 – 7,53 (m, 4H), 7,81 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 8,63 (dd, 2H, J = 6,0 Hz, J = 1,6 Hz), 12,65 (a, 1 H) ppm.

5

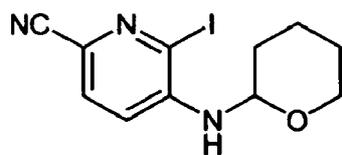
### Ejemplo 2

La producción tiene lugar de manera análoga al esquema de reacción general siguiente



Producción de 3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo ("A14")

- 10 2.1 Se disuelven 5,00 g (20,40 mmol) de 5-amino-6-yodopicolinonitrilo y 751 mg (4,08 mmol) de MgBr<sub>2</sub> en 50 ml de THF seco, se mezclan con 10 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y se calienta durante 48 h a reflujo. A continuación se elimina el disolvente a vacío y se purifica cromatográficamente el residuo sobre gel de sílice (eluyente: EE/CH 7/3). Se obtienen 6,70 g (20,40 mmol, cuant.) de 6-yodo-5-(tetrahydro-2H-piran-2-ilamino)picolinonitrilo como aceite de color ligeramente amarillo;

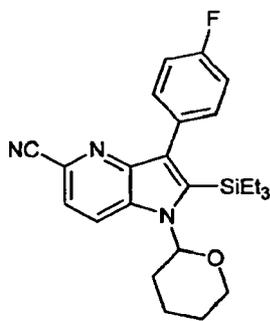


15

ESI-MS: m/z: 246 ([M-THP]<sup>+</sup>), 330 ([M+H]<sup>+</sup>), 681 ([2M+Na]<sup>+</sup>).

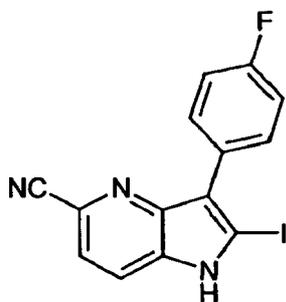
2.2 Se calientan 6,35 g (60,0 mmol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 953 mg (22,50 mmol) de LiCl a vacío y se disuelven bajo nitrógeno en 150 ml de DMF seca. Se añaden 4,93 g (15,0 mmol) de 6-yodo-5-(tetrahydro-2H-piran-2-ilamino)picolinonitrilo,

5,27 g (22,50 mmol) de trietil((4-fluorofenil)etil)ilano y 1,22 g (1,50 mmol) de  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agita durante 30 h a  $110^\circ\text{C}$ . Se mezcla la mezcla de reacción con disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a vacío. Tras una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}/\text{EE}$  9/1 a 7/3) se obtienen 2,70 g (6,19 mmol, 41%) de 3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2-(trietsilil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color blanco;



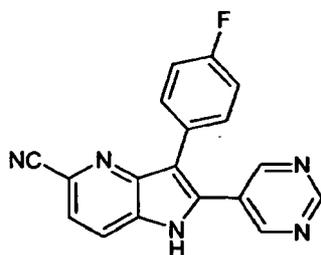
ESI-MS:  $m/z$ : 436 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 458 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 893 ( $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

10 2.3 Se disuelven 1,30 g (2,98 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2-(trietsilil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo y 1,33 g (3,58 mmol) de tetrafluoroborato de bis(piridin)odonio en 15 ml de dicloroetano y se mezclan con 523  $\mu\text{l}$  (5,96 mmol) de ácido trifluorometanosulfónico. Se calienta la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Se añaden 700 mg (1,88 mmol) más de tetrafluoroborato de bis(piridin)odonio así como 523  $\mu\text{l}$  (5,96 mmol) de ácido trifluorometanosulfónico con calor y se calienta durante 5 h más a reflujo. Tras enfriar hasta TA se mezcla con agua, se ajusta con disolución diluida de  $\text{NaOH}$  a aproximadamente pH 11 y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras eliminar el disolvente a vacío se purifica el residuo con cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}/\text{EE}$  7/3 a 1/1). Se obtienen 850 mg (2,34 mmol, 78%) de 3-(4-fluorofenil)-2-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo como un sólido de color ligeramente amarillo;



ESI-MS:  $m/z$ : 364 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 386 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

20 2.4 Se agita una disolución de 181 mg (0,5 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-2-yodo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo, 92 mg (0,75 mmol) de ácido 5-pirimidinilborónico y 207 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 7,5 ml de  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$  (2/1) durante 10 min en baño de ultrasonidos y se mezcla bajo nitrógeno con 20 mg (0,025 mmol) de  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Tras calentar hasta  $80^\circ\text{C}$  durante 5 h se añaden a la mezcla de reacción 9,2 mg más de ácido 5-pirimidinilborónico y 2 mg de  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agita durante 23 h a  $80^\circ\text{C}$ . Tras enfriar hasta TA se mezcla con agua y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se elimina el disolvente a vacío. Tras una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{EE}/\text{CH}$  7/3 a  $\text{EE}$ ) se obtienen 15 mg (0,04 mmol, 9%) de 3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo ("A14") como un sólido de color amarillo;



("A14");

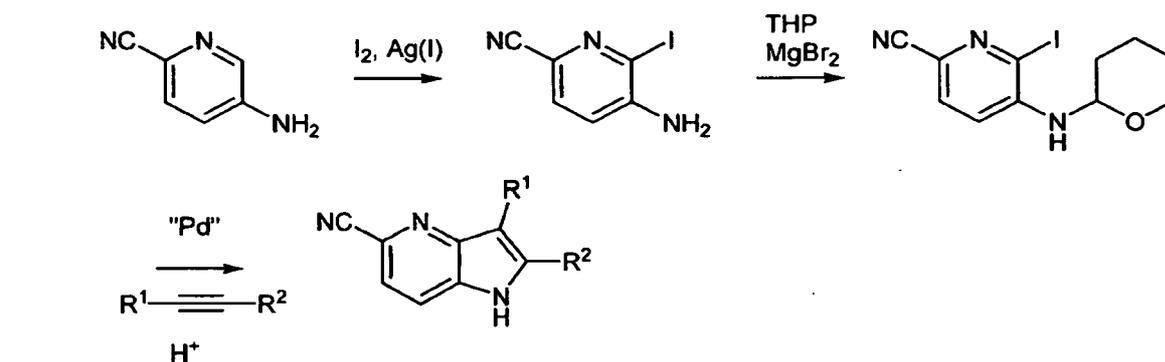
ESI-MS: m/z: 316 ([M+H]<sup>+</sup>), 653 ([2M+Na]<sup>+</sup>);

EI-MS: m/z (%): 315 (100, [M]<sup>+</sup>), 314 (95, [M-H]<sup>+</sup>);

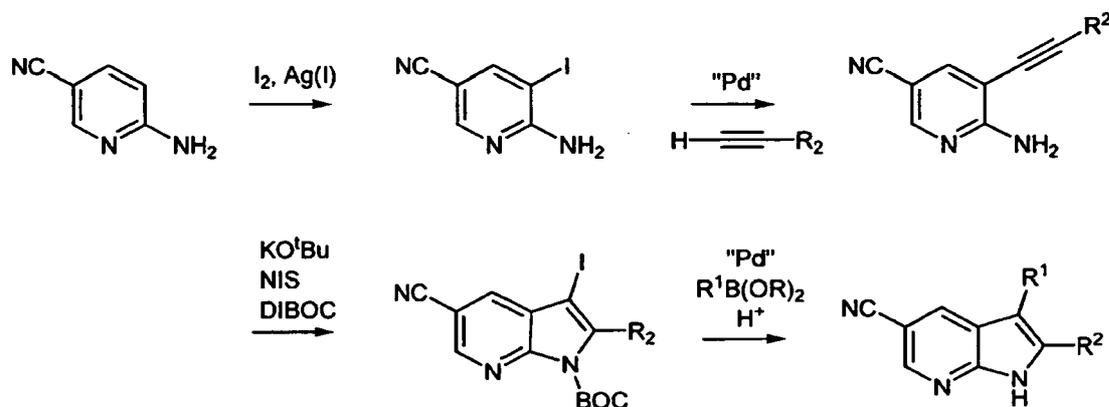
F. 230-232°C;

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,23 – 7,32 (m, 2H), 7,51 – 7,55 (m, 2H), 7,83 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,12 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,91 (s, 2H), 9,23 (s, 1 H), 12,04 (a, 1 H) ppm.

Una posibilidad de acceso adicional con una sustitución idéntica para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se obtiene del siguiente esquema (por ejemplo compuesto "A11", véase más adelante) en analogía con las instrucciones mencionadas anteriormente:

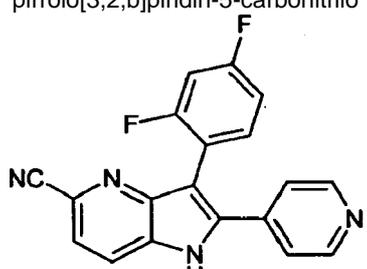


o

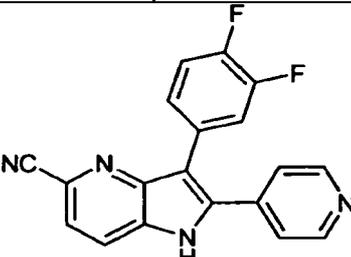
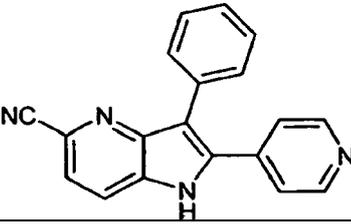
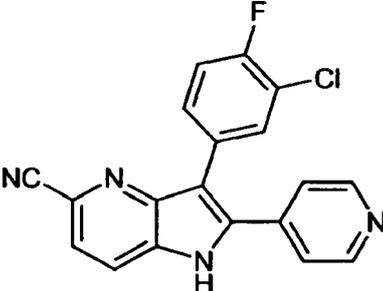
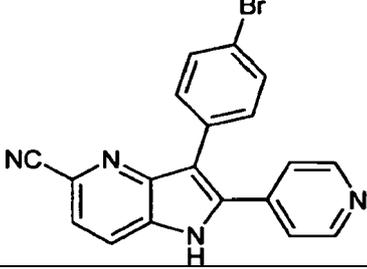


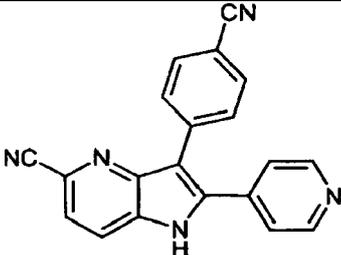
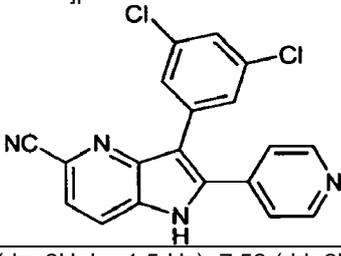
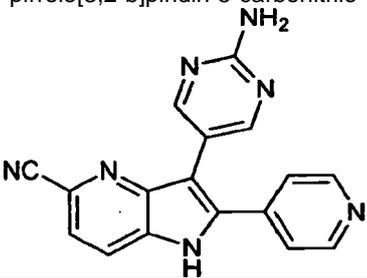
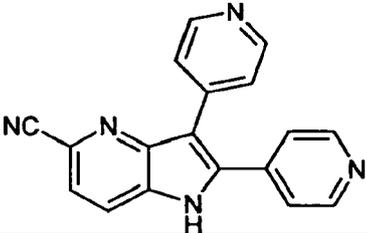
10

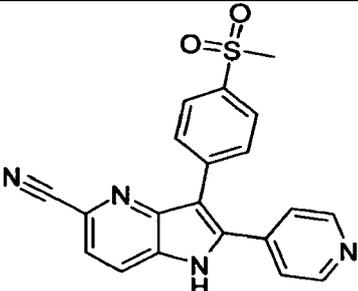
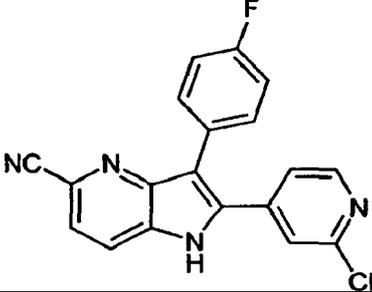
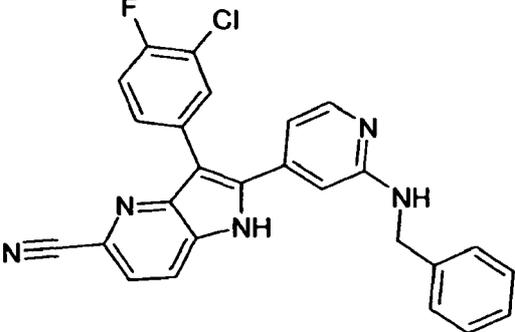
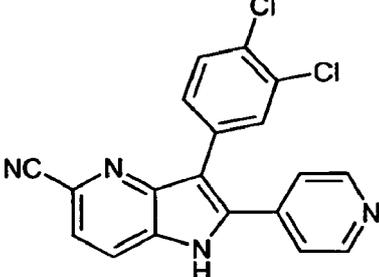
De manera análoga a los ejemplos descritos anteriormente se obtienen los siguientes compuestos

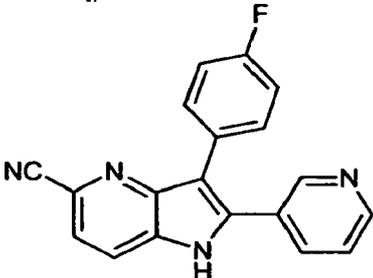
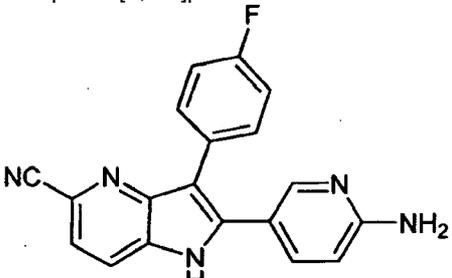
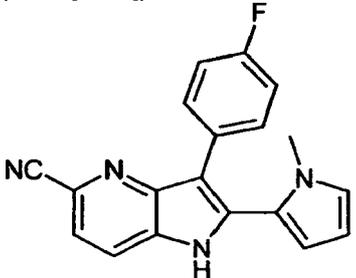
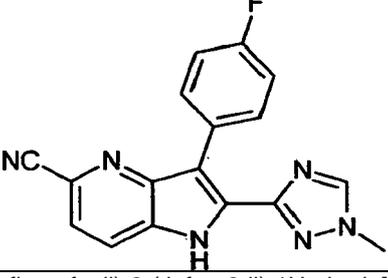
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
"A2"	3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2,b]piridin-5-carbonitrilo 	289; m/z: 333 ([M+H] <sup>+</sup> ), 687 ([2M+Na] <sup>+</sup> )
"A3"	3-(3,4-difluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	>300; APCI-MS: m/z (%): 333 (100, [M+H] <sup>+</sup> )

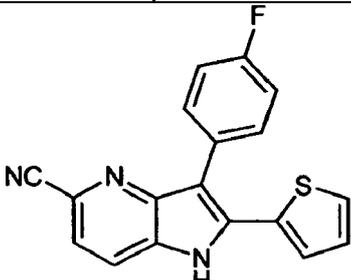
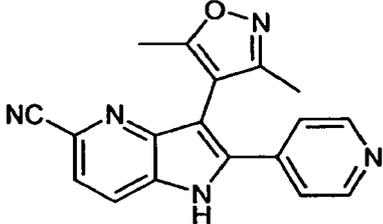
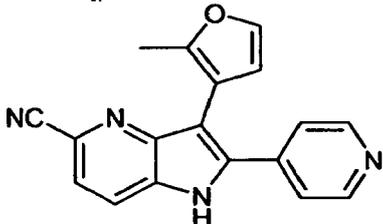
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,26 (dd, 1H, J = 10,7 Hz, J = 7,8 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 10,7 Hz, J = 9,7 Hz), 7,47 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,3 Hz), 7,61 (dd 1H, J = 17,3 Hz, J = 7,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,66 (dd, 2H, J = 5,0 Hz, J = 1,6 Hz), 12,85 (a, 1H) ppm

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
		
	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,26 (m, 1H), 7,48 – 7,55 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,69 (m, 2H), 12,70 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 113,2, 117,6, 117,8, 118,7, 118,9, 120,1, 122,6, 122,6, 125,7, 126,9, 126,9, 129,4, 130,4, 138,0, 138,1, 145,1, 150,2 ppm.	
"A4"	3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	284-286; APCI-MS: m/z (%): 297 (100, [M+H] <sup>+</sup> ), 272 (25, [C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> )
	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,44 – 7,49 (m, 7H), 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,63 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz), 12,61 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 115,6, 118,8, 119,9, 122,1, 122,5, 125,5, 127,2, 128,5, 130,1, 130,5, 131,9, 137,5, 138,4, 145,5, 150,1 ppm.	
"A5"	3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	>300; APCI-MS: m/z (%): 349 (100, [M+H] <sup>+</sup> )
	<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48 – 7,52 (m, 2H), 7,74 – 7,79 (m, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,68 (m, 2H), 12,69 (a, 1H) ppm	
"A6"	3-(4-bromofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	283; APCI-MS: m/z (%): 375 (100, [M+H] <sup>+</sup> ), 270 (33, [C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ), 296 (25, [C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ).
	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,33 – 7,36 (m, 1H), 7,41 – 7,44 (m, 2H), 7,46 – 7,47 (m, 1H), 7,48 – 7,50 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,64 – 8,66 (m, 2H), 12,72 (a, 1H) ppm	
"A7"	3-(4-cianofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	>300; m/z: 322 ([M+H] <sup>+</sup> ), 665 ([2M+Na] <sup>+</sup> )

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
		
	<sup>1</sup> H-RMN (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,51 (dd, 2H J = 4,2 Hz, J = 1,5 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 6,5 Hz, J = 1,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (dd, 2H, J = 6,5 Hz, J = 1,4 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,69 (dd, 2H, J = 4,0 Hz, J = 1,4 Hz), 12,82 (a, 1H) ppm	
"A8"	3-(3,5-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	258-260; m/z: 365 ([M+H] <sup>+</sup> )
	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,49 (da, 2H J = 1,5 Hz), 7,52 (dd, 2H, J = 4,2 Hz, J = 1,6 Hz), 7,61 (ta, 1H, J = 1,9 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,71 (dd, 2H, J = 4,2 Hz, J = 1,4 Hz), 12,84 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 111,6, 118,2, 119,8, 122,3, 125,3, 126,0, 127,8, 130,0, 133,5, 134,0, 135,1, 137,3, 138,3, 144,4, 149,8 ppm.	
"A9"	3-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	>300; APCI-MS: m/z (%): 314 (100, [M+H] <sup>+</sup> )
	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 6,82 (a, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,30 (m, 1H), 8,69 (m, 2H), 12,77 (a, 1H) ppm	
"A10"	3-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	265-270; m/z: 331 ([M+H] <sup>+</sup> ), 683 ([2M+Na] <sup>+</sup> )
"A11"	2,3-di(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	>300; EI-MS: m/z (%): 296 (100, [M-H] <sup>+</sup> ), 297 (60, [M] <sup>+</sup> )
	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,50 – 7,55 (m, 4H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,59 (dd, 2H, J = 4,3 Hz, J = 1,5 Hz), 8,69 (dd, 2H, J = 4,3 Hz, J = 1,5 Hz), 8,9 (a, 1H) ppm	
"A12"	2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	>300; EI-MS: m/z (%): 220 (100, [M] <sup>+</sup> )
"A15"	3-(4-metanosulfonil-fenil)-2-piridin-4-il-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	294-296; m/z: 375 ([M+H] <sup>+</sup> ), 295 ([C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> )

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
		
<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,55 (dd, 2H, J = 4,2 Hz, J = 1,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (dd, 2H, J = 6 Hz, J = 1,6 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,70 (dd, 2H, J = 4,2 Hz, J = 1,4 Hz), 12,83 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 43,0, 112,9, 118,2, 119,8, 122,2, 122,4, 125,4, 126,7, 129,8, 130,1, 136,8, 137,6, 138,2, 138,5, 144,5, 149,7 ppm.		
"A16"	2-(2-cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	298-300 (descomposición); EI-MS: m/z (%): 348 (90, [M] <sup>+</sup> ), 313 (100, [MCl] <sup>+</sup> )
"A17"	2-(2-bencilamino-piridin-4-il)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	254-258; m/z (%): 454 ([M+H] <sup>+</sup> )
<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 4,46 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,21 (m, 1H), 7,26 (a, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,46 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,8 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, J = 1 Hz), 12,55 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 43,58, 106,61, 110,30, 111,37, 116,44 (d, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 20 Hz), 118,37, 118,83 (d, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 17 Hz), 119,37, 121,83, 124,97, 126,00, 126,52, 127,65, 129,59 (d, <sup>4</sup> J <sub>CF</sub> = 3,8 Hz), 129,77, 129,99 (d, <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 7 Hz), 130,90, 138,21, 139,06, 139,77, 144,64, 148,00, 155,70 (d, <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 250 Hz). 158,41 ppm		
"A45"	3-(3,4-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	APCI-MS: m/z (%): 366 (100, [M+H] <sup>+</sup> )
<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,41 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 1,9), 7,83 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,69 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 12,75 (a, 1H) ppm; <sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 112,54, 118,77, 120,24, 122,67, 122,78, 125,81, 129,70, 130,12, 130,63, 130,75,		

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
131,12, 131,46, 132,76, 138,03, "A46"	3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	m/z (%):315 ([M+H] <sup>+</sup> )
<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7,21 – 7,30 (m, 2H), 7,43 – 7,54 (m, 3H), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (m, 1H), 8,0 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,61 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 1,6), (8,70 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, J = 0,8), 12,58 (a, 1H) ppm. <sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 113,33, 115,45 (d, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 21 Hz), 118,92, 119,59, 122,10, 123,75, 125,32, 128,42 (d, <sup>4</sup> J <sub>CF</sub> = 3 Hz), 130,45, 131,87 (d, <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 8,1 Hz), 136,04, 137,94, 145,46, 149,39 (d, <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 243 Hz) ppm.		
"A47"	2-(6-aminopiridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	
"A50"	3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	
"A51"	3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	
"A52"	3-(4-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo	

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	F. [°C]; ESI-MS
		
"A53"	3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piridin-4-il)1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	
"A54"	3-(2-metilfuran-3-il)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 	

Datos farmacológicos

Inhibición de Met cinasa

Tabla 2

N.º de compuesto	Cl <sub>50</sub> (enzima)	Cl <sub>50</sub> (célula)
"A1"	B	
"A2"	C	
"A3"	B	
"A4"	B	
"A5"	A	
"A6"	C	
"A8"	B	
"A10"	C	
"A45"	C	

Cl<sub>50</sub>: 1 nM - 0,1 μM = A

5 0,1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

10 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 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.

**Ejemplo B: Supositorios**

5 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 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**

10 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua 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 según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 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**

20 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**

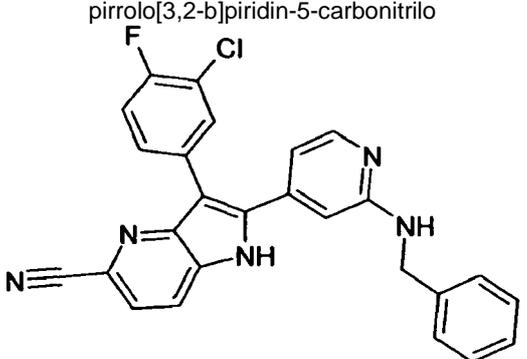
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

25 **Ejemplo H: Ampollas**

Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 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 seleccionados del grupo

N.º	Nombre y/o estructura
"A1"	3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A2"	3-(2,4-difluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A3"	3-(3,4-difluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A4"	3-fenil-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A5"	3-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A6"	3-(4-bromofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A7"	3-(4-cianofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A8"	3-(3,5-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A9"	3-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A10"	3-(4-clorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A11"	2,3-di(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A12"	2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A14"	3-(4-fluorofenil)-2-(pirimidin-5-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A15"	3-(4-metanosulfonil-fenil)-2-piridin-4-il-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A16"	2-(2-cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A17"	2-(2-bencilamino-piridin-4-il)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo 
"A45"	3-(3,4-diclorofenil)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A46"	3-(4-fluorofenil)-2-(piridin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A47"	2-(6-aminopiridin-3-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A50"	3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A51"	3-(4-fluorofenil)-2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A52"	3-(4-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A53"	3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo
"A54"	3-(2-metilfuran-3-il)-2-(piridin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo

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

5 2. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 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.

10 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, tales como degeneración macular debida a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, curación de heridas, rechazo de un trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad que va a tratarse es un tumor sólido.

15 5. Uso según la reivindicación 4, en el que el tumor sólido procede 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, de la laringe y/o del pulmón.

6. Uso según la reivindicación 4, en el que el tumor sólido procede del grupo leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

20 7. Uso según la reivindicación 4, en el que el tumor sólido procede del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

8. Uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad que va a tratarse es un tumor del sistema circulatorio e inmunitario.

25 9. Uso según la reivindicación 8, en el que el tumor procede del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.