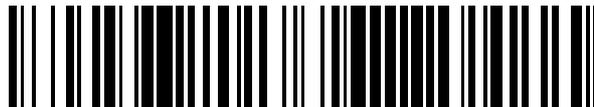


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 687**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009** **E 09796971 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2379558**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos novedosos como inhibidores de MetAP-2**

30 Prioridad:

20.01.2009 DE 102009005193

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

30.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;
ZENKE, FRANK;
KRIER, MIREILLE y
SCHIEMANN, KAI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

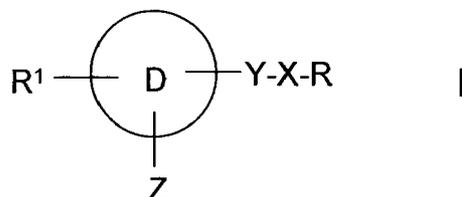
ES 2 575 687 T3

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).

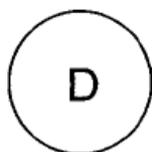
DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos novedosos como inhibidores de MetAP-2

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



5 en la que



significa pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-ilo, morfolinilo o N,

Z significa imidazopirimidinilo, triazolopirimidinilo o pirrolopirimidinilo, estando Z unido a un nitrógeno del resto D,

10 Y significa (CH₂)_n o no se encuentra presente,

X significa O(CH₂)_r, NH, NA, OC(=O), NHSO₂ o no se encuentra presente,

R¹ significa H, A o COA,

R significa Het,

15 Het significa un heterociclo saturado, insaturado o aromático con dos núcleos, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, (CH₂)_mOR⁶, (CH₂)_mN(R⁶)₂, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mCOOR⁶, CONH(CH₂)_mCOOH, CONH(CH₂)_mHet², CO(CH₂)_mN(R⁶)₂, CO(CH₂)_mNH(CH₂)_rCOOA, (CH₂)_rCONH(CH₂)_mAr¹, COCH[(CH₂)_mCONH₂]NH₂, COCH[(CH₂)_mCONH₂]NHCOOA, COCH[(CH₂)_mHet²]NHCOOA, COCH(NHCOA)CH₂CONH₂, (CH₂)_mNHCOOA, COCH[(CH₂)_mCN]NHCOOA, COO(CH₂)_mCN, COO(CH₂)_mN(R⁶)₂, CO(CH₂)_mCON(R⁶)₂, COR⁶, COHet², O(CH₂)_mAr¹ y/u =O (oxígeno carbonílico) con de 1 a 4 átomos de N, y/u O y/o S,

Het² significa imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, benzofuranilo, isoindolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o 1,3-benzodioxolilo,

25 R⁶ significa H o alquilo con 1-6 átomos de C,

Ar¹ significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal y/o SO₂NH₂,

A significa alquilo con 1-10 átomos de C no ramificado o ramificado, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, Cl, Br y/o OH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

30 m significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

n significa 1 ó 2,

q significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

r significa 0, 1 ó 2,

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

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

Se encontró que los compuestos de fórmula I y sus sales presentan propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

10 En particular muestran un efecto regulador, modulador y/o inhibidor sobre metaloproteasas, preferiblemente sobre la metionina aminopeptidasa (MetAP), especialmente sobre el subtipo MetAP-2.

Pueden usarse como fármacos contra el cáncer, pero también como fármacos que influyen positivamente sobre el metabolismo de las grasas, pero también como fármacos contra inflamaciones.

En el documento WO 2007/017069 se dan a conocer otros derivados de purina para la lucha contra el cáncer.

15 En el documento WO 01/79157 se describen N-alcoxiámidas e hidracidas sustituidas, que presentan actividad inhibidora de MetAP-2 y pueden usarse para inhibir la angiogénesis, en particular para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo cáncer, cuya evolución depende de la angiogénesis. En el documento WO 02/081415 se describen inhibidores de MetAP-2, que pueden utilizarse para el tratamiento de cáncer, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular y obesidad. En el documento WO 2008/011114 se describen compuestos como inhibidores de la angiogénesis e
20 inhibidores de MetAP-2, que pueden usarse para el tratamiento de leucemia linfocítica y linfoma.

El efecto de los compuestos según la invención contra el cáncer radica especialmente en su efecto contra la angiogénesis. La inhibición de la angiogénesis ha demostrado ser útil en más de 70 enfermedades, tal como, por ejemplo, cáncer de ovario (F. Spinella *et al.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004, 44, S140), cáncer de mama (A. Morabito *et al.* Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2004, 49, 91), cáncer de próstata (B. Nicholson *et al.* Cancer Metastasis Rev. 2001, 20, 297), retinopatía diabética, psoriasis y degeneración macular (E. Ng *et al.* Can. J. Ophthalmol. 2005, 23, 3706).
25

Las proteasas regulan muchos procesos celulares diferentes, especialmente la modulación de péptidos y proteínas, especialmente el metabolismo de proteínas, la maduración de proteínas y el procesamiento de péptidos señal, la degradación de proteínas anómalas así como la inactivación/activación de proteínas reguladoras. Especialmente la modificación aminoterminal de polipéptidos nacientes representa la modulación más frecuente. Las aminoproteasas son metaloproteasas que separan aminoácidos del extremo N-terminal desprotegido de péptidos o proteínas, que pueden tener lugar tanto de manera cotraduccional como postraduccional. La metionina aminopeptidasa (MetAP) separa la metionina terminal de péptidos nacientes especialmente cuando el penúltimo aminoácido es pequeño y no tiene carga (por ejemplo Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro o Cys).
30

En muchos procesos patológicos, la angiogénesis se encuentra o bien etiológicamente en el centro de la enfermedad o bien tiene un efecto agravante sobre la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, en la evolución del cáncer, la angiogénesis conduce a que el tumor pueda aumentar y pasar a otros órganos. Otras enfermedades en las que la angiogénesis desempeña un papel importante son psoriasis, artrosis, arteriosclerosis así como enfermedades oculares tales como retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad, rubeosis del iris o glaucoma neovascular, además en inflamaciones. Los compuestos de fórmula I en los que se basa esta invención, las composiciones, que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos pueden usarse por consiguiente para el tratamiento de estas enfermedades.
40

De manera correspondiente, los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente inocua de los mismos se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga o del colon, enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosa de colon). A los tumores pertenecen además la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre ellos el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y/o de mama.
45

Por tanto, el objeto de la presente invención son compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos farmacológicos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y el uso de compuestos según la
50

invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades como también un procedimiento para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

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

15 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.

20 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la proliferación celular, la vitalidad celular o 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 determina la cantidad de células viables que quedan tras el tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del 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.

25 Se encontró que los compuestos según la invención provocan una inhibición específica de la MetAP-2. Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que puede comprobarse en las pruebas descritas en el presente documento, por ejemplo. En tales pruebas, los compuestos según la invención muestran y provocan un efecto inhibitorio, que habitualmente se documenta mediante valores de CI_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar.

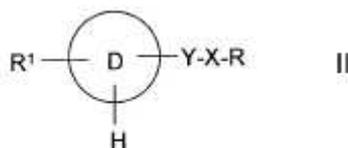
Además, los compuestos según la invención pueden usarse para conseguir efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes y/o para restablecer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes.

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

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

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

se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



5

en la que R¹, X, Y y R tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III



teniendo Z el significado indicado en la reivindicación 1,

10 y/o se transforma una base o ácido de fórmula I en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los restos R, X, Y, Z, R³ y R⁴ tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

15 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, preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. 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.

20 Cicloalquilo significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R¹ significa preferiblemente H, A o COA, de manera muy especialmente preferiblemente H, metilo o acetilo.

R⁶ significa preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

Ar¹ significa preferiblemente fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal y/o SO₂NH₂.

X significa preferiblemente O(CH₂)_r, NH, NA, OC(=O), NHSO₂ o no se encuentra presente.

25 Y significa preferiblemente (CH₂)_n o no se encuentra presente.

R significa preferiblemente Het.

30 Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 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 o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo. Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Por tanto, Het no sustituido también puede significar, 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-

40

5 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-piranilo, 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, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

10 Het significa además preferiblemente un heterociclo saturado, insaturado o aromático con dos núcleos, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{COOA}$, $(\text{CH}_2)_r\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}(\text{NHCOA})\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CN}]\text{NHCOOA}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^6)_2$, COR^6 , COHet^2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$ y/u =O (oxígeno carbonílico), con de 1 a 4 átomos de N, y/u O y/o S.

15 Het significa de manera especialmente preferible piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidroindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo o benzoxazolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{COOA}$, $(\text{CH}_2)_r\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}(\text{NHCOA})\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CN}]\text{NHCOOA}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^6)_2$, COR^6 , COHet^2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$ y/u =O.

20 Het significa además preferiblemente un quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo o isoindolilo mono-, di- o trisustituido con Hal, A, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^6$, $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^6$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_r\text{COOA}$, $(\text{CH}_2)_r\text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NH}_2$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{Het}^2]\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}(\text{NHCOA})\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$, $\text{COCH}[(\text{CH}_2)_m\text{CN}]\text{NHCOOA}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^6)_2$, COR^6 , COHet^2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^1$ y/u =O.

25 Cyc significa preferiblemente ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno.

Het² significa preferiblemente furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, dihidrofuranilo o tetrahidrofuranilo no sustituido o mono o disustituido con A, OR^6 , NHCOA y/u =O (oxígeno carbonílico).

30 Het² significa de manera especialmente preferible imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, benzofuranilo, isoindolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o 1,3-benzodioxolilo.

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

35 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.

40 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, pueden usarse también variantes en sí conocidas que no se mencionan en el presente documento.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Los compuestos de fórmula II y de fórmula III se conocen por regla general. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

50 La reacción tiene lugar en un disolvente inerte y por regla general tiene lugar en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150° , normalmente entre 40° y 130° , de manera especialmente preferible entre 60° y 110°C .

5 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 o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; 10 sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Son especialmente preferibles los éteres de glicol, tales como monometil éter de etilenglicol, THF, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

15 Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga 20 un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también se encuentran entre ellos. Con 25 determinados compuestos de fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o 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 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 las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, 30 ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (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.

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 pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren 45 amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I, que 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'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, 50 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 pretende representar ninguna limitación.

55 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo ($\text{C}_{10}\text{-C}_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con 60 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 pretende representar ninguna limitación.

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

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

- 15 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 pretende representar ninguna limitación.

- 25 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 usó 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 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 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

- 35 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.

- 45 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.

- 50 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 pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

5 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 isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

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

Los compuestos de fórmula I así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales 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.

50 Los compuestos de fórmula I así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales 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, polihidroxietilspartamidofenol 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), polioortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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).

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

10 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 usarse 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.

- 15 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.

20 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.

25 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.

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

40 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.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del 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 o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

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

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

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

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

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

Son objeto de la invención también fármacos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 9 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

15 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de y la lucha contra enfermedades. 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), así como enfermedades proliferativas de las células mesangiales.

20 La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales. La enfermedad tumoral se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de osteoporosis, diabetes y obesidad.

35 También está comprendido el uso de los compuestos según la invención 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 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. La enfermedad angiogénica se selecciona preferiblemente del grupo de retinopatía diabética, artritis, cáncer, psoriasis, sarcoma de Kaposi, hemangioma, angiogénesis miocárdica, neovascularización de placas ateroscleróticas, enfermedades oculares angiogénicas, neovascularización coroidea, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de trasplante de córnea, rubeosis del iris, glaucoma neovascular, síndrome de Oster Webber.

45 La enfermedad proliferativa de las células mesangiales se selecciona preferiblemente del grupo glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante, glomerulopatía.

50 El uso de compuestos de fórmula I 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. La enfermedad inflamatoria se selecciona preferiblemente del grupo de enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, aterosclerosis, asma, alergias, enfermedades inflamatorias renales, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedades periodontales, psoriasis, enfermedad inmunitaria mediada por

células T.

La enfermedad inflamatoria del intestino se selecciona preferiblemente del grupo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada.

5 La enfermedad inmunitaria mediada por células T se selecciona preferiblemente del grupo encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de trasplante, reacción de injerto frente a huésped, miocarditis, tiroiditis, nefritis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus insulino-dependiente.

La enfermedad de artritis se selecciona preferiblemente del grupo de artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de Caplan, síndrome de Felty, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, condrocalcinosis, artritis metabólica, fiebre reumática, enfermedad de Reiter, síndrome de Wissler.

10 La enfermedad inflamatoria renal se selecciona preferiblemente del grupo glomerulonefritis, lesión glomerular, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, lupus nefrítico, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, vasculitis renal, nefropatía por IgA, enfermedad glomerular idiopática.

La enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona preferiblemente del grupo psoriasis, dermatitis atópica, sensibilidad de contacto, acné.

15 Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección 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
20 comprende también el uso de compuestos de fórmula I 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.

Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento de y/o la lucha contra una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.
25

Los compuestos de fórmula I 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.
30

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que se seleccionan debido a su respectiva idoneidad para la afección tratada.

Los presentes compuestos también son adecuados para su combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos se encuentran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para su uso conjunto con radioterapia. "Moduladores de receptor de estrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógeno al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. "Moduladores de receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se encuentran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. "Moduladores de receptor de retinoide" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. "Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que, principalmente mediante acción directa sobre la función celular, conducen a muerte celular o que inhiben o alteran la meiosis celular, entre los que se encuentran los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los agentes citotóxicos se encuentran, por ejemplo,
35
40
45
50

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

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

1.0 Antecedentes

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

2.0 Realización del ensayo

2.1 Cultivo celular

Por ejemplo líneas celulares de carcinoma de colon, líneas celulares de ovario, líneas celulares de próstata o líneas celulares de mama, etc. que pueden obtenerse comercialmente. Se cultivan las células en un medio. En intervalos de varios días se separan las células con ayuda de una disolución de tripsina de las placas de cultivo y se siembran con una dilución adecuada en medio nuevo. Se cultivan las células a 37°C y CO₂ al 10%.

2.2. Siembra de las células

Se siembra un número de células definido (por ejemplo 2000 células) por pocillo de cultivo en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 pocillos) con una pipeta multicanal.

A continuación se cultivan las células en una incubadora de CO₂ (37°C y CO₂ al 10%).

2.3. Adición de las sustancias de prueba

5 Se disuelven las sustancias de prueba por ejemplo en DMSO y a continuación se introducen en una concentración correspondiente (dado el caso de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Pueden adaptarse los escalones de dilución según la eficacia de los principios activos y la separación deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones correspondientes con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede tener lugar el mismo día que la siembra de las células. Para ello, de la placa de dilución previa se añaden en cada caso 20 µl de disolución de sustancia a los pocillos de cultivo. Se cultivan las células durante 4 días más a 37° Celsius y CO₂ al 10%.

10 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

Se añaden por pocillo en cada caso 20 µl de reactivo AlamarBlue y se incuban las placas de microtitulación por ejemplo durante siete horas más en una incubadora de CO₂ (a 37°C y CO₂ al 10%). Se miden las placas en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Pueden sacudirse ligeramente las placas directamente antes de la medición.

15 3. Evaluación

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

Cálculo:

20
$$\frac{100 * (\text{valor con células y sustancia de prueba} - \text{valor del control de medio})}{(\text{valor con células} - \text{valor del control de medio})}$$

La determinación de valores de Cl₅₀ (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1. Los datos de Cl₅₀ de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

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

25 Determinación de la inhibición de la proliferación mediante inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 en la prueba de proliferación con BrdU (ensayo celular)

30 Se determina la inhibición de la proliferación mediante la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) en células endoteliales humanas del cordón umbilical (HUVEC, PromoCell, C-12200). Se cultivan las HUVEC a 37°C y CO₂ al 5% en medio basal (PromoCell, C-22200) con SupplementMix (PromoCell, C-39225). Tras el desprendimiento de las células por medio de tripsina/EDTA se determina el número de células vivas y se siembran las células a una densidad de 1000 células por cavidad en un volumen total de 175 µl (las cavidades se recubren previamente o bien con medio de cultivo complementado durante 1-2 horas a 37°C o bien con gelatina al 1,5% durante 0,5 - 2 horas a 37°C). Tras cultivar 24 horas se añaden las sustancias de prueba en diferentes concentraciones (por ejemplo concentraciones finales de 30 µM a 0,03 nM en etapas de dilución de 10 veces) y un volumen de 25 µl. La concentración de DMSO se mantiene constante al 0,3%. Tras cultivar en total 48 ó 72 horas se añaden 20 µl de bromodesoxiuridina (Roche, n.º 11647229001 diluida 1:1000 en medio de cultivo, concentración final 10 µM) y se cultiva durante de 20 a 24 horas más. Tras incubación en total 72 ó 96 horas con sustancias de prueba se retira el

5 medio de cultivo y se realiza una comprobación inmunohistoquímica para la detección de la incorporación de BrdU (BrdU ELISA, Roche, n.º 11647229001). Para ello se tratan las células durante 30 min a temperatura ambiente con un fijador y a continuación se incuban con un anticuerpo anti-BrdU marcado con peroxidasa (diluido 1:100 en tampón de dilución de anticuerpo) durante 60 min a temperatura ambiente. Tras lavar tres veces con tampón de DPBS concentrado 1 vez (Gibco, n.º 14200) se inicia la reacción enzimática en disolución de sustrato de TMB. Se detiene el desarrollo de color tras 15 min mediante la adición de 25 µl de una disolución de ácido sulfúrico 1 M. Una determinación de la densidad óptica tiene lugar en el plazo de 5 min mediante medición a una longitud de onda de 450 nm. Como controles sirven las cavidades con células tratadas con DMSO (control del 100%) o cavidades vacías (valor en blanco). La sensibilidad de esta prueba con respecto a los inhibidores de la metionina aminopeptidasa se comprueba y confirma mediante el uso del inhibidor fumagilina.

Medición de la actividad MetAP-2

15 Se comprueba la actividad MetAP-2 mediante un acoplamiento de reacciones enzimáticas. Se utiliza como sustrato el tripéptido Met-Arg-Ser (MAS). En primer lugar la metionina liberada se convierte mediante la L-aminooxidasa (AAO) en Met_{ox} y H₂O₂. En la segunda etapa, la peroxidasa (POD) con ayuda del H₂O₂ cataliza la oxidación del leucocolorante dianisidina para dar dianisidina_{ox}, cuyo aumento se detecta fotométricamente a 450 nm.

20 La actividad MetAP-2 puede registrarse como cinética de manera continua. El esquema de reacción aclara que por mol de metionina se forma un mol de dianisidina_{ox}. Por tanto, la actividad enzimática MetAP-2 puede calcularse directamente como Δ absorción por unidad de tiempo. Una calificación de la actividad MetAP-2 (mol de Met/unidad de tiempo) es posible con ayuda del coeficiente de extinción de dianisidina_{ox}. La variación por extinción por unidad de tiempo se representa gráficamente y se realiza un cálculo de la pendiente en la región lineal visual de la reacción. Las actividades de los compuestos se resumen en la tabla 1.

Medición de la solubilidad

Determinación según el método "Shake flask solubility measurement" (medición de la solubilidad en matraz con agitación)

25 Producción de eluyentes:

Eluyente A:	2 ml de dietilamina, para la síntesis + 1000 ml de metanol, LiChrosolv
Eluyente B:	5 g de acetato de amonio, para el análisis + 5 ml de metanol, LiChrosolv + 995 ml de agua desmineralizada

Medio de solución de la muestra:

Tampón: 3,954 g de dihidrogenofosfato de sodio monohidratado + 6,024 g de cloruro de sodio + 950 ml de agua desmineralizada, se ajusta el valor de pH con NaOH 0,1 M o HCl 0,1 M.

Preparación de las muestras:

30 Se agitan las muestras a 37°C y 450 rpm durante 24 h.

Tras aproximadamente 7 h se comprueba el valor de pH de las muestras y dado el caso se ajusta posteriormente. También se controla si la muestra todavía está presente en exceso.

Poco antes del final del tiempo de agitación de 24 h se comprueban de nuevo las muestras en cuanto a su valor de pH y a un precipitado.

35 Instalación de agua desmineralizada: MilliQ Gradient, Millipore, aparato: F3PN37462D

Agitador: TiMix control, Bühler

Campana de incubación: TH 15 Bühler

pH-metro: aparato 766 Calimatic Knick: pH 1

Electrodo de pH: InLab 423 Mettler

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

5 La caracterización de las sustancias tiene lugar por regla general a través de HPLC-MS. En este caso se indican la columna usada y el gradiente. El tiempo de retención notificado se refiere al perfil de MS (retención en el UV o perfil de ELSD puede diferir en el tercer decimal).

HPLC: Columna: Chromolite Performance RP18-e 50-4,6 mm

Gradiente: ACN/H₂O con ácido fórmico al 0,04/0,05%

Método: Polar Chromolith/Chromolith (extended)

Flujo: 2,4 ml/min

10 [M+H]

§Instalación Agilent

Chromolite Performance RP18-e 50-4,6 mm

Gradiente: ACN/H₂O con ácido fórmico al 0,04/0,05%

Método: Polar

15 Flujo: 2,4 ml/min

La adquisición de los espectros de RMN tiene lugar en DMSO-d₆ y en DMSO-d₆ + TFA-d₁. Los datos expuestos se refieren a los espectros de DMSO-d₆.

20 Todas las temperaturas anterior y posteriormente mencionadas 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.

F.: Punto de fusión

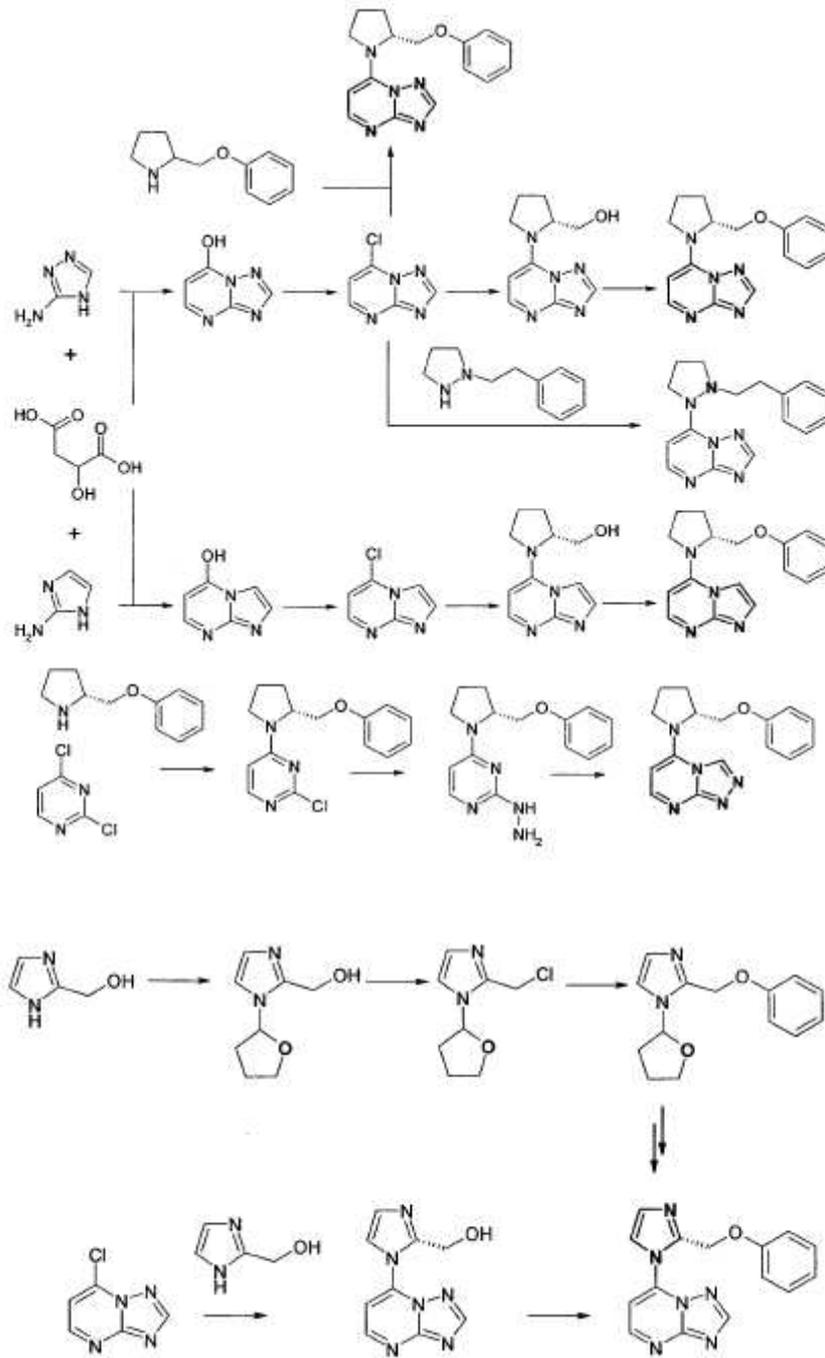
Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

25 FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺

ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por electropulverización) (M+H)⁺

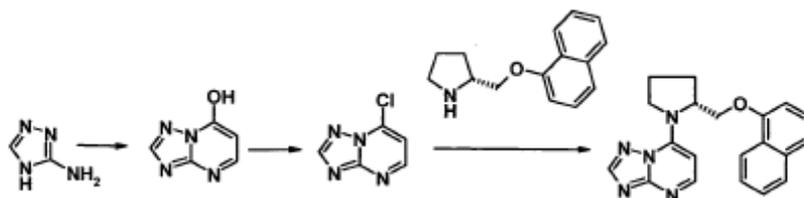
APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

Esquemas de síntesis para la producción de algunos compuestos según la invención:



Ejemplo 1 (referencia)

- 5 La producción de 7-[(R)-2-(naftalin-1-ilo)metil]-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina ("A1") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente



Se enfrían 250 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta 0°C y se mezclan con 90 g de ácido málico racémico, de modo que la temperatura no supera los 10°C. A continuación se introducen de forma análoga 54 g de 3-amino-1,2,4-triazol. Tras 12 h se calienta a TA la suspensión durante una hora hasta 100°C, formándose una disolución transparente.

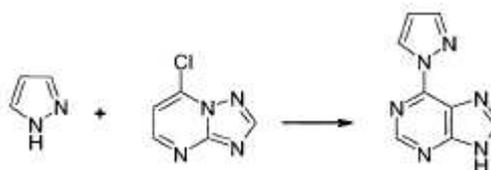
5 Para el procesamiento se deja enfriar la disolución de reacción hasta TA y se vierte la mezcla básica sobre 300 ml de agua helada. Se ajusta el valor de pH de 6 con una disolución de NaOH concentrado. Se extraen los cristales que precipitan, se lavan con agua y se secan a vacío a 100°C hasta masa constante. El producto obtenido [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol se funde a 290°C; HPLC: 0,475 min; MS: [273,1] (Yasuo Makisumi, Hideo Kano Bull Soc. Chem. Japan 1959, 8, 907; F. 286 - 287°C).

10 Se introducen 5,4 g de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol de la primera etapa de síntesis bajo agitación intensa en 20 ml de cloruro de fosforilo. Tras completarse, se calienta aún durante 1,5 h a reflujo. Para el procesamiento se agita la mezcla básica enfriada por partes en 100 ml de agua helada y a continuación se lleva a pH 12 con disolución de NaOH concentrada. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a vacío. Se usa la 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina obtenida sin purificación adicional en la reacción posterior; F. 190° [Lit. 186 - 187°C]; HPLC: 0,920 min; MS: [157,0].

Se calientan 400 mg de (R)-2-(naftalin-1-iloimetil)-pirrolidina, 500 mg de la 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina obtenida anteriormente y 650 mg de N-etildiisopropilamina en 40 ml de 1-butanol durante 3 h en el microondas hasta 130°C. A continuación se elimina el butanol a vacío, se lleva el residuo a éster acético, se mezcla con agua, se ajusta con disolución de NaOH 1 N a pH 12, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 640 mg de "A1"; F. 74 - 75°; HPLC: 2,386 min; MS: [346,1]; ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 8,43 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49 (ddd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 6,9 Hz, J = 8,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,40 (ddd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 6,9 Hz, J = 8,1 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,74 (m a., 1H), 4,39 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 9,7 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 6,5 Hz, J = 9,7 Hz), 4,00 (m a., 1H), 3,80 (m a., 1H), 2,33 - 2,22 (m, 3H), 2,10 (m, 1H).

Ejemplo 2 (referencia)

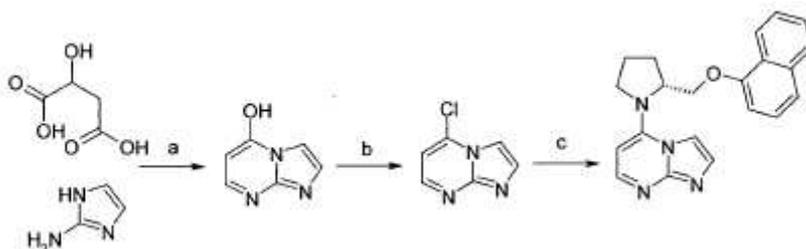
La producción de 7-pirazol-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina ("A2") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente



30 Se calientan juntos 300 mg de 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 700 mg de pirazol hasta 120°C, formándose una masa fundida. Tras enfriarse, se disuelve parcialmente la mezcla básica en metanol, tras 30 min se separa el residuo insoluble y se seca al aire. HPLC: 1,384 min; MS: [187,1]; F. 191 - 193°; ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 9,43 (d, 1H, 2,8 Hz), 8,95 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,85 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,85 (dd, 1H, J = 1,6 J, = 2,8 Hz).

35 Ejemplo 3 (referencia)

La producción de 5-[(R)-2-(naftalin-1-iloimetil)-pirrolidin-1-il]-imidazo[1,2-a]pirimidina ("A3") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente



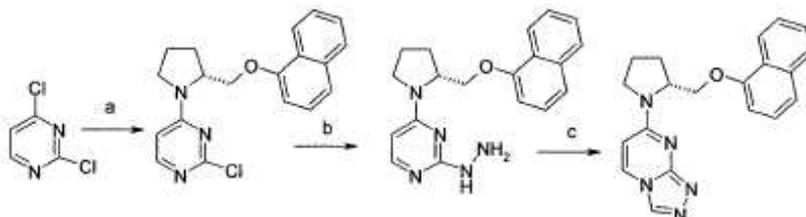
a) Se añaden 9 g de ácido málico y 5,6 g de 2-aminoimidazol a 25 ml de ácido sulfúrico fumante a 0°C. Se agita esa

disolución durante 12 h a TA y una hora a reflujo. Para el procesamiento, se añade la mezcla básica a 100 g de hielo y se ajusta a pH = 6 con disolución de NaOH concentrada.

b) - c) de manera análoga al ejemplo 1.

Ejemplo 4 (referencia)

- 5 La producción de 5-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina ("A4") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente



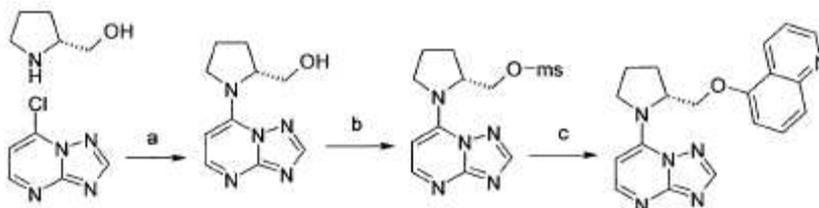
- 10 a) Se disuelven 327 mg de 2,4-dicloropirimidina en 20 ml de isopropanol y se mezclan con 0,8 ml de N-etildisopropilamina y 500 mg de (R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidina. Se calienta esa mezcla durante 6 h hasta 80°C. Se vierte la mezcla básica tras enfriarse sobre 40 ml de agua y 40 ml de éster etílico del ácido acético. Tras la separación de fases, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 480 mg de 2-cloro-4-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina como un aceite incoloro; HPLC: 2,831; MS [340,1].

- 15 b) Se calientan 480 mg de 2-cloro-4-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirimidina con 5 g de hidrato de hidracina durante 6 h hasta 80°C. Se obtienen 420 mg de {4-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-2-il}-hidracina; HPLC: 1,751; MS [336,1].

- 20 c) Se calientan 210 mg de {4-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-pirimidin-2-il}-hidracina en 10 ml de ortoformiato de trietilo durante 3 h hasta 120°C. Se succionan los cristales que precipitan de 5-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina y se secan al aire; HPLC: 1,846 min; MS [346,2]; ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 8,71 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,14 (s a., 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 7,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 6,7 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,9 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,08 (s a., 1H), 4,75 (s a., 1H), 4,46 (s a., 1H), 4,27 (s a., 1H), 3,76 (m a., 1H), 3,60 (s a., 1H), 2,27 (m a., 1H), 2,21 (m a., 2H), 2,08 (m a., 1H).

Ejemplo 5

- 25 La producción de 5-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metoxi)-quinolina ("A5") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente



- 30 a) Se calientan 1 g de (D)-prolinol disponible comercialmente, 1,5 g de 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 2,6 g de N-etildisopropilamina en 60 ml de 1-butanol durante 3 h en el microondas hasta 130°C. A continuación se elimina el butanol a vacío, se lleva el residuo a éster acético, se mezcla con agua, se ajusta con disolución de NaOH 1 N a pH 12, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 1,7 g de ((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metanol como cristales beis; HPLC: 1,086 min; MS: [220,1].

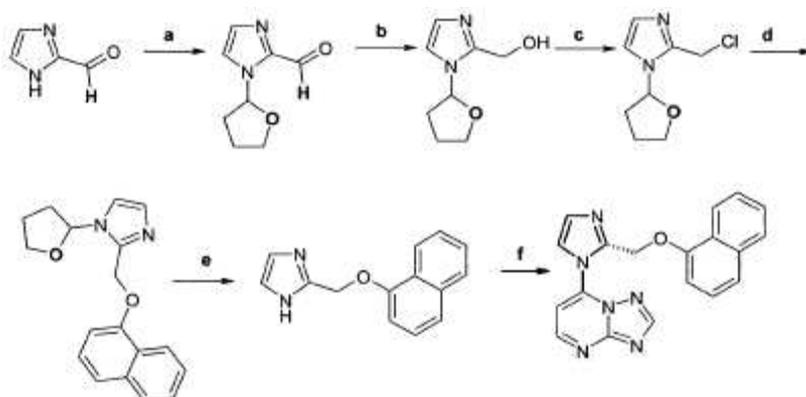
- 35 b) Se disuelven 1,5 g de ((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metanol con agitación en 15 ml de diclorometano y se añaden 1,9 ml de trietilamina. Se enfría esa disolución hasta 0°C y se mezcla gota a gota con una disolución de 0,8 ml de cloruro de ácido metanosulfónico en 5 ml de diclorometano. Tras completarse la adición se deja calentar durante 12 h hasta TA. Para el procesamiento, se vierte la disolución sobre las mismas partes en volumen de agua, se extrae la fase orgánica con éster acético de manera exhaustiva, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se extraen, se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 1,1 g

de éster ((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metílico del ácido metanosulfónico como un aceite incoloro; HPLC: 1,424 min; MS [298,1].

- 5 c) Se suspenden 250 mg de éster ((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metílico del ácido metanosulfónico, 120 mg de 5-hidroxiquinolina y 1 g de carbonato de cesio en 20 ml de DMF y se agita durante 12 h a 80°C. A continuación se retira el disolvente a vacío, se reparte el residuo entre el éster acético y el agua, se seca la fase orgánica y se purifica cromatográficamente en gel de sílice. Se obtienen 90 mg de 5-[(R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxiquinolina como cristales beis; HPLC: 1,312 min; MS [347,1]; F. 93 - 95°; ¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ [ppm] 8,67 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,71 (m, 2H), 7,47 (ddd, 1H, J = 1,0 Hz, J = 6,8 Hz, J = 7,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,76 (m a., 1H), 4,50 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 9,9 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 6,3 Hz, J = 9,9 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,11 (m, 1H).

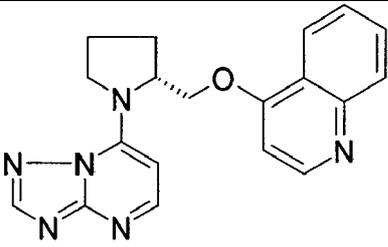
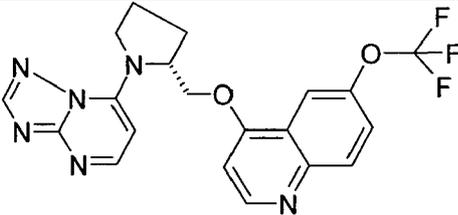
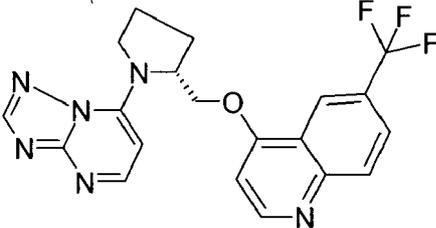
Ejemplo 6 (referencia)

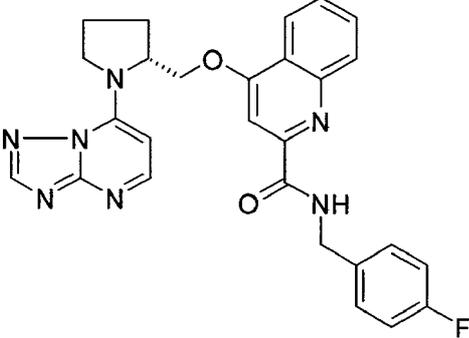
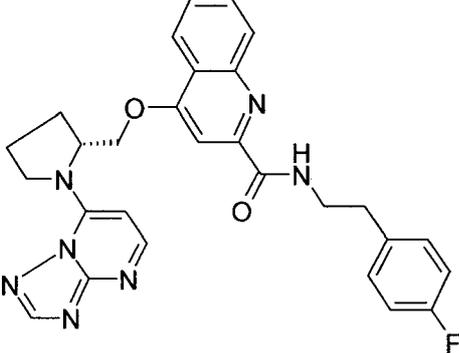
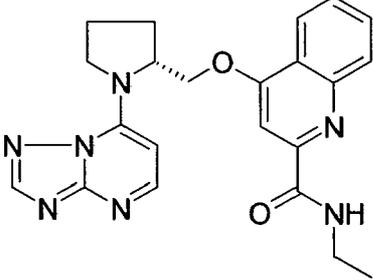
La producción de 7-[2-(naftalin-1-iloximetil)-imidazol-1-il]triazolo[1,5-a]pirimidina ("A6") tiene lugar de manera análoga al esquema siguiente

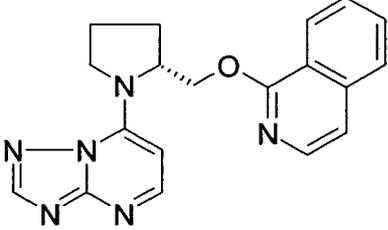
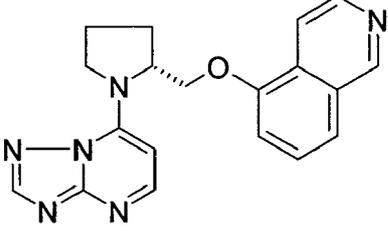
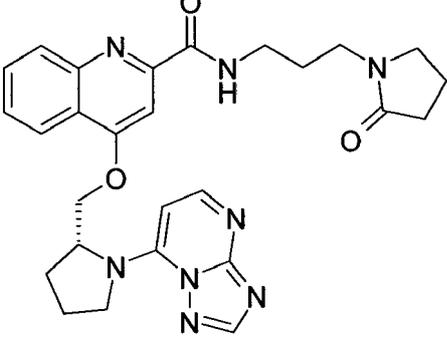


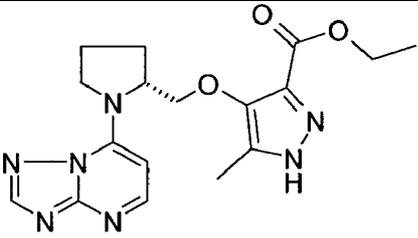
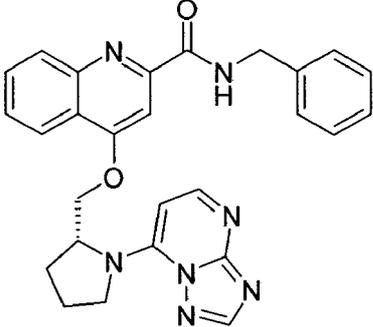
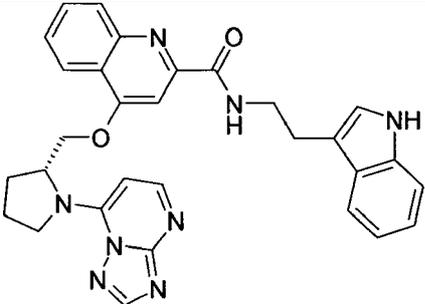
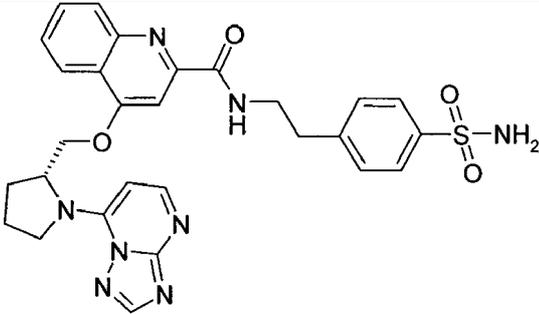
- 15 a) Se calientan 5 g de imidazol-2-carboxaldehído con 7 g de 2,3-dihidrofurano y 0,8 g de ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de THF durante 12 h a reflujo. Tras enfriarse, se elimina el disolvente a vacío y se reparte el residuo entre éster acético y agua. Se seca la fase orgánica, se filtra, se concentra y se purifica en gel de sílice. Se obtienen 4,4 g de un aceite amarillo, que se detecta en HPLC como hidrato; HPLC: 0,476; LC/MS: [185,1].
- 20 b) Se disuelven 4,4 g de [1-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-imidazol-2-il]-carboxaldehído bajo nitrógeno en 100 ml de metanol y se mezclan por partes con 1,9 g de borohidruro de sodio. Tras 12 h se completa la reacción y se elimina el disolvente a vacío. Se reparte el residuo entre agua y éster acético, se seca la fase orgánica, se succiona y se concentra. Se sigue haciendo reaccionar el producto directamente.
- 25 c) Se disuelven 2,8 g de [1-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-imidazol-2-il]-metanol bajo nitrógeno en 100 ml de diclorometano y se mezclan a 0°C gota a gota con 2,4 ml de cloruro de tionilo. Tras finalizar la adición se deja calentar durante 12 h hasta TA. Se succiona el sedimento que precipita de clorhidrato de 2-clorometil-1-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-imidazol, se seca al aire (1,6 g) y se usa sin purificación adicional en la reacción posterior; HPLC: 0,559; LC/MS: [187,1].
- 30 d) Se agitan 600 mg de clorhidrato de 2-clorometil-1-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-imidazol y 390 mg de 1-naftol con 1,2 g carbonato de potasio en 50 ml de DMF a 80°C durante 12 h. Se reparte la mezcla básica entre porcentajes iguales de éster acético y agua, se seca la fase orgánica, se filtra, se concentra hasta obtener el residuo y se siguen haciendo reaccionar directamente los 500 mg de aceite marrón obtenidos; HPLC: 1,672; LC/MS: [295,1].
- 35 e) Se calientan 500 mg de 2-(naftilen-1-iloximetil)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-1H-imidazol con 1,3 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de 1,2-dicloroetano durante 1 h hasta 80°C. Se eliminan los componentes volátiles a vacío y se obtienen 380 mg de 2-(naftalin-1-iloximetil)-1H-imidazol, que se usa sin purificación adicional en la reacción posterior.
- f) De manera análoga a la última etapa del ejemplo 1. Se obtiene "A6".

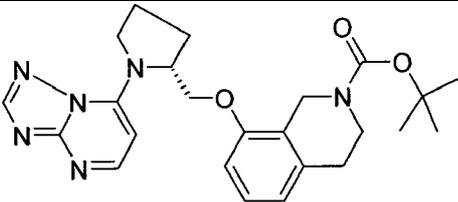
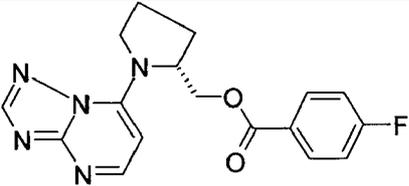
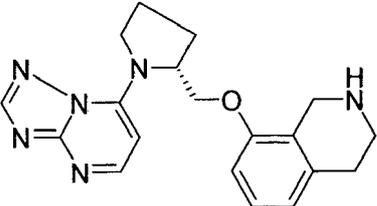
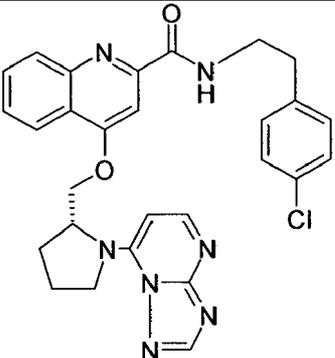
De manera análoga a los ejemplos 1-6, se obtienen los siguientes compuestos

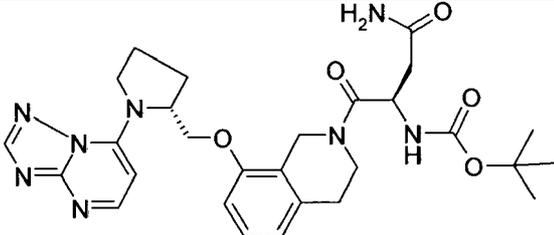
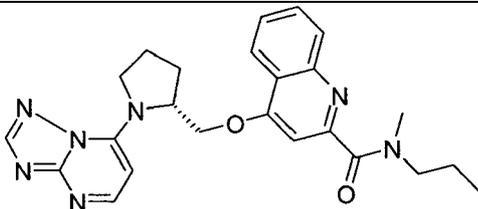
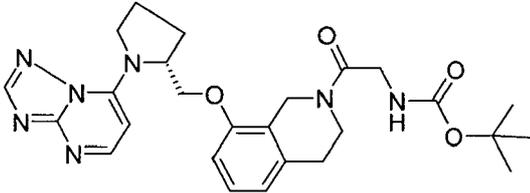
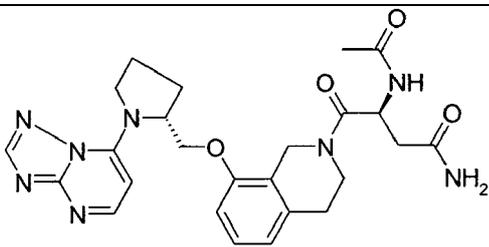
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A8"	 <p data-bbox="408 622 1074 680">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolina</p>	156-157	1,475 min [347,1]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,86 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 4,2 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J = 4,2 Hz, J = 8,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,72 (m a., 1H), 4,43 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 9,8 Hz), 4,24 (dd, 1H, J = 6,5 Hz, J = 9,8 Hz), 3,99 (m a., 1H), 3,79 (m a., 1H), 2,25 (m, 3H), 2,10 (m, 1H).			
"A9"	 <p data-bbox="400 1111 1082 1169">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometoxi-quinolina</p>	77-78	1,804 min [431,1]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,75 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 9,2 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 6,44 (d, 1H, 5,6 Hz), 5,72 (m a., 1H), 4,55 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 10,0 Hz), 4,37 (dd, 1H, J = 6,3 Hz, J = 10,0 Hz), 3,99 (m a., 1H), 3,80 (m a., 1H), 2,24 (m, 3H), 2,11 (m, 1H).			
"A10"	 <p data-bbox="400 1610 1082 1668">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometil-quinolina</p>	171-172	1,806 min [415,1]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,85 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,72 (m a., 1H), 4,58 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, J = 10,1 Hz), 4,41 (dd, 1H, J = 6,6 Hz, J = 10,1 Hz), 4,01 (m a., 1H), 3,82 (m a., 1H), 2,25 (m, 3H), 2,11 (m, 1H).			

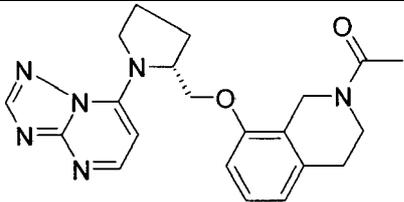
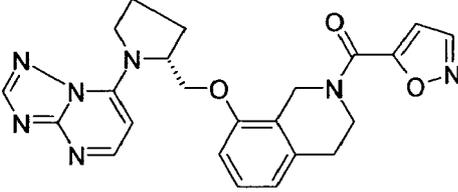
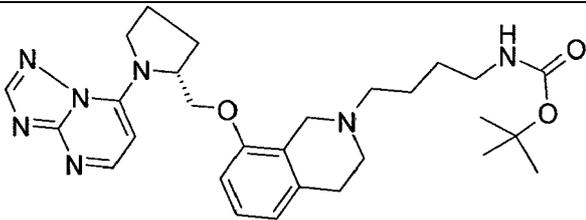
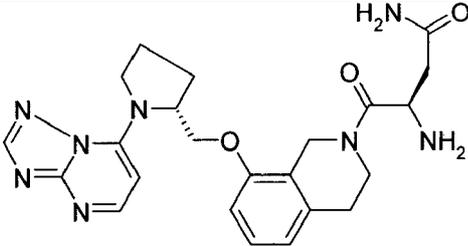
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A11"	 <p data-bbox="435 734 1046 790">4-fluoro-bencilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		2,472 min [498,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 9,39 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,40 Hz), 7,81 (ddd, J = 1,2 Hz, J = 7,0 Hz, J = 8,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,57 (ddd, 1H, J = 0,8 Hz, J = 7,2 Hz, J = 7,9 Hz), 7,39 (dd, 2H, J = 5,6 Hz, J = 8,5 Hz), 7,14 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,79 (m a., 1H), 4,64 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, J = 10,0 Hz), 4,52 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 4,43 (dd, 1H, J = 6,7 Hz, J = 10,0 Hz), 3,97 (m a., 1H), 3,76 (m a., 1H), 2,25 (m, 3H), 2,11 (m, 1H).			
"A12"	 <p data-bbox="400 1391 1082 1447">[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		2,537 min [513,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,87 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,81 (ddd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 8,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,56 (ddd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 6,9 Hz, J = 8,2 Hz), 7,29 (dd, 2H, J = 5,6 Hz, J = 8,5 Hz), 7,10 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,78 (m a., 1H), 4,64 (dd, 1H; J = 5,5 Hz, J = 10,2 Hz), 4,43 (dd, 1H, J = 6,7 Hz, J = 10,2 Hz), 3,97 (m a., 1H), 3,76 (m a., 1H), 3,57 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,26 (m, 3H), 2,11 (m, 1H).			
"A13"	 <p data-bbox="416 1995 1066 2051">Etilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		2,013 min [418,1]

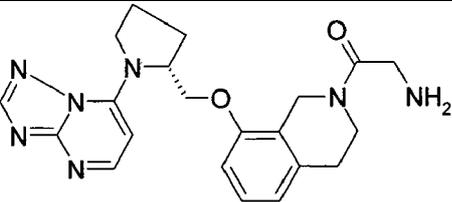
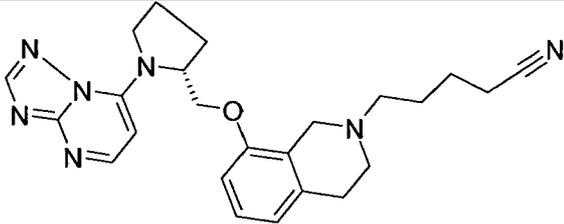
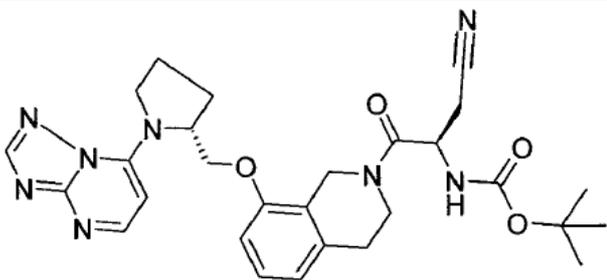
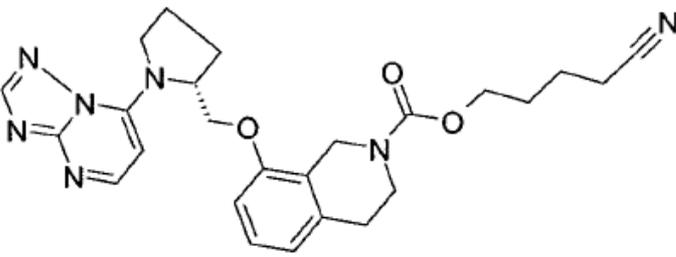
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
			¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80 (ddd, 1H, J = 1,3 Hz, J = 6,9 Hz, 8,3 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,56 (ddd, 1H, J = 0,9 Hz, J = 7,1 Hz, J = 8,0 Hz), 6,42 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,78 (m a., 1H), 4,64 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 10,0 Hz), 4,43 (dd, 1H, J = 6,7 Hz, J = 10,0 Hz), 3,97 (m a., 1H), 3,77 (m a., 1H), 3,37 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,26 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).
"A16"	 <p data-bbox="411 790 1074 846">1-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-isoquinolina</p>	72-74	2,195 min [347,1]
			¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,52 (ddd, 1H, J = 1,0 Hz, J = 7,1 Hz, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,43 (d, 1H, 5,7 Hz), 5,64 (s a., 1H), 4,64 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,98 (s a., 1H), 3,80 (m a., 1H), 2,29 - 2,18 (m, 3H), 2,08 (m, 1H)
"A17"	 <p data-bbox="411 1292 1074 1348">5-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-isoquinolina</p>	158-159	1,408 min [347,1]
			¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 9,24 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 1H; J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,72 (s a., 1H), 4,44 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 9,8 Hz), 4,23 (dd, 1H, J = 6,4 Hz, J = 9,8 Hz), 4,00 (s a., 1H), 3,79 (m a., 1H), 2,29 (m, 3H), 2,11 (m, 1H)
"A18"	 <p data-bbox="399 1904 1082 1989">[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		1,845 min [515,2]

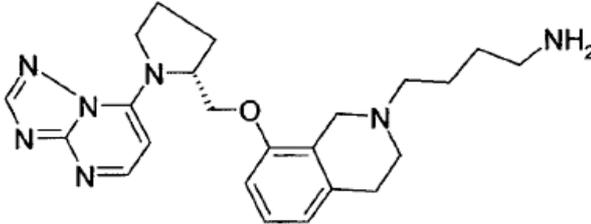
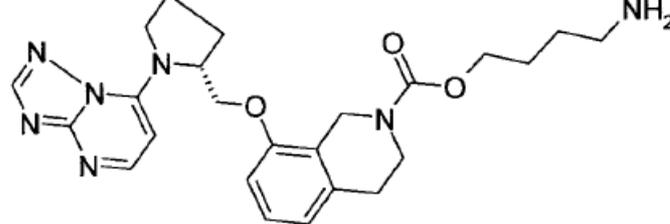
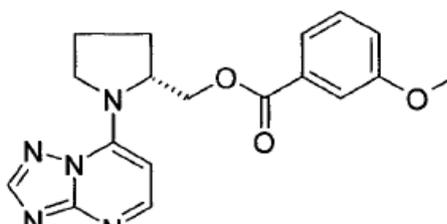
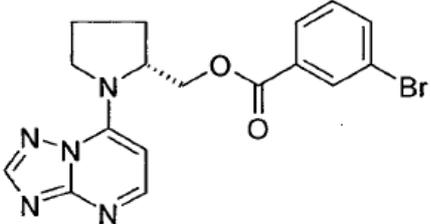
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] [§]
"A19"	 <p>Éster etílico de ácido 5-metil-4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico</p>		1,666 min [372,2]
"A22"	 <p>Bencilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		2,379 min [480,2]
"A23"	 <p>[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		2,336 min [533,2]
"A24"	 <p>[2-(4-sulfamoilfenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		

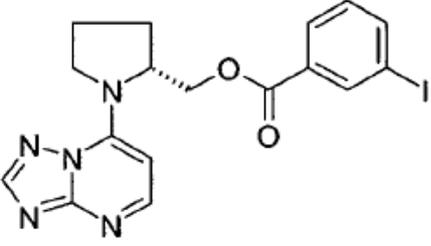
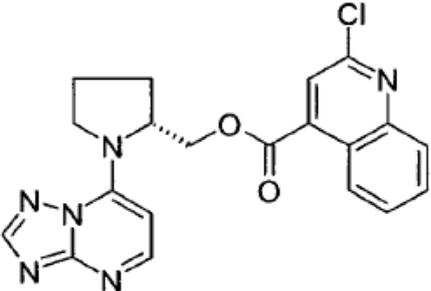
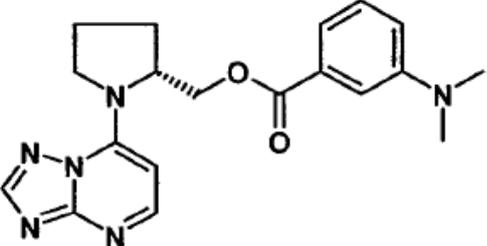
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A25"	 <p>Éster terc-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>		2,492 min [451,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,78 (d. a, 1H, J = 7,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,37 (d. a, 1H, J = 5,5 Hz), 5,49 (m a., 1H), 4,34 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,25 - 2,18 m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)			
"A26"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 4-fluoro-benzoico</p>		2,020 min [342,1]
"A27"	 <p>8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina</p>		1,302 min [351,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,98 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,54 (m a., 1H), 4,16 (dd, 1H, J = 4,6 Hz, J = 9,8 Hz), 3,99 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, J = 9,8 Hz), 3,94 (m a., 1H), 3,77 (m a., 1H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,05 (m, 1H)			
"A28"	 <p>[2-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-</p>		

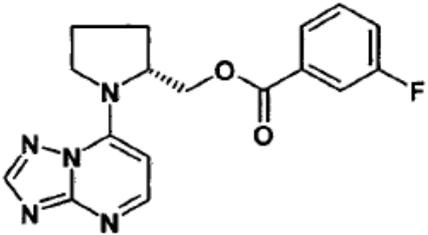
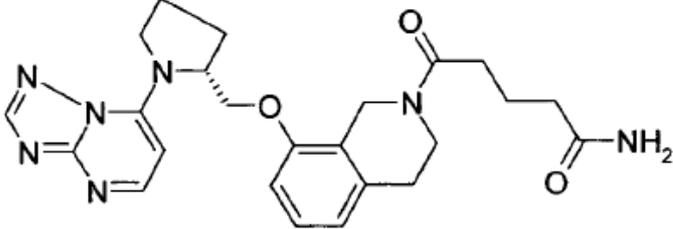
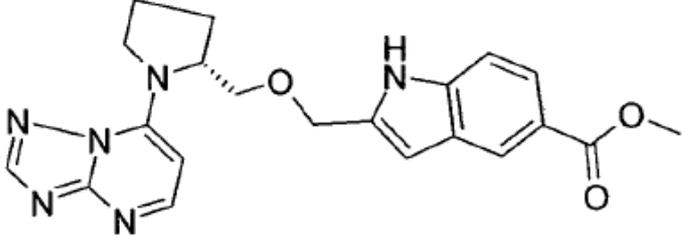
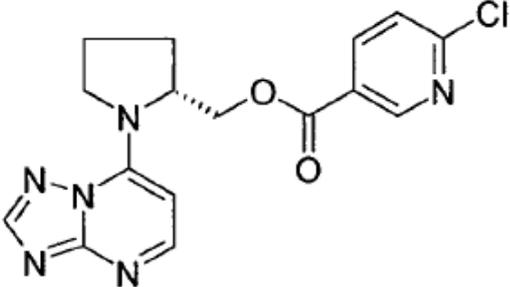
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] [§]
	a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico		
"A29"	 <p>Éster terc-butílico de ácido {(R)-1-carbamoilmetil-2-oxo-2-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil)-carbámico</p>		1,939 min [565,3]
"A30"	 <p>Etil-propil-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>		
"A31"	 <p>Éster terc-butílico de ácido {2-oxo-2-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil)-carbámico</p>		2,155 min [508,3]
"A32"	 <p>Formiato de (S)-3-acetilamino-4-oxo-4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida</p>		1,583 min [507,2]

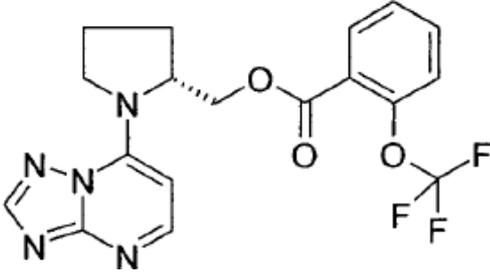
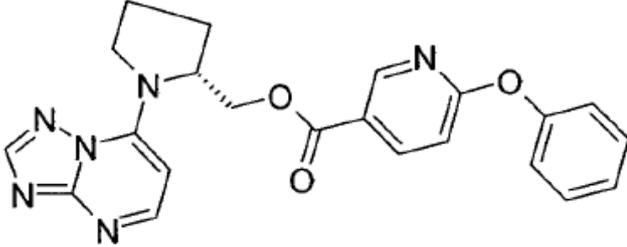
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A33"	 <p data-bbox="395 589 1086 645">1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanona</p>		1,870 min [393,2]
"A34"	 <p data-bbox="395 909 1086 965">Isoxazol-5-il-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona</p>		1,982 min [446,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,81 (d, 1H, J = 31 Hz), 8,39 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 8,29 (dd, 1H, J = 5,7 Hz, J = 15,0 Hz), 7,12 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 7,7 Hz)			
"A35"	 <p data-bbox="395 1335 1086 1413">Éster terc-butílico de ácido {4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butil}-carbámico</p>		1,665 min [522,3]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 8,2 Hz), 6,82 (m a., 1H), 6,70 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,62 (m a., 1H), 4,13 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 9,8 Hz), 4,02 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 9,8 Hz), 3,94 (m a., 1H), 3,79 (m a., 1H), 3,04 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)			
"A36"	 <p data-bbox="395 1877 1086 1933">(R)-3-amino-4-oxo-4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida</p>		1,389 min [465,2]

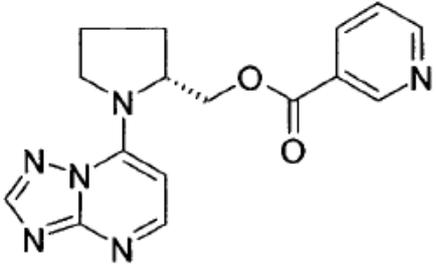
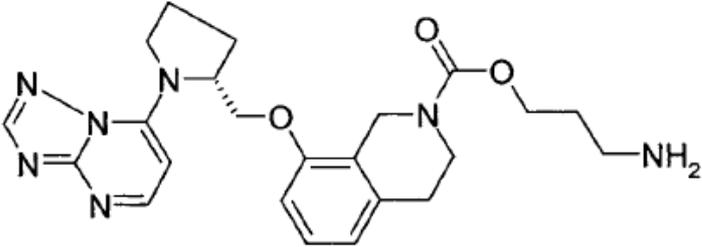
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A37"	 <p data-bbox="395 589 1082 645">2-amino-1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanona</p>		1,419 min [408,2]
"A38"	 <p data-bbox="395 936 1082 992">5-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanonitrilo</p>		1,422 min [432,25]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,41 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 7,6 Hz J = 8,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 5,67 (m a., 1H), 4,11 (dd, 1H, J = 5,9 Hz, J = 9,8 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 9,8 Hz), 3,94 (m a., 1H), 3,77 (m a., 1H), 2,98 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,53 (m, 2H)			
"A39"	 <p data-bbox="395 1485 1082 1574">Éster terc-butílico de ácido {(R)-2-ciano-1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-etil}-carbámico</p>		2,177 min [547,3]
"A40"	 <p data-bbox="395 1899 1082 1977">Éster 4-ciano-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>		2,138 min [476,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,39 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 7,08 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 8,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,0), 6,73 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 5,53 (m a., 1H), 4,31 (m, 2H), 4,25			

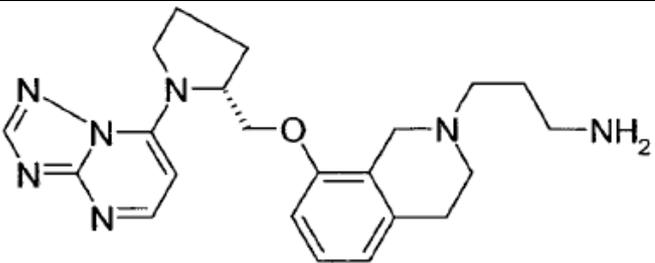
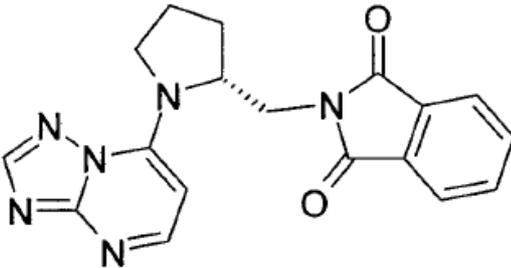
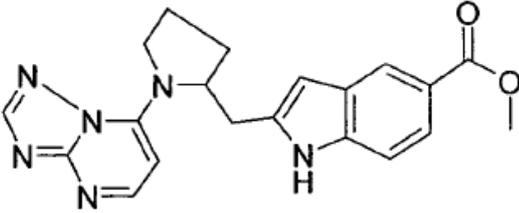
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
(m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,68 (m, 4H)			
"A41"	 <p data-bbox="391 705 1093 772">4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butilamina</p>		1,123 min [422,25]
"A42"	 <p data-bbox="391 1064 1093 1153">Éster 4-amino-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>		1,604 min [466,2]
"A43"	 <p data-bbox="391 1444 1093 1523">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-metoxi-benzoico</p>		1,966 min [354,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,6, 1H), 7,42 (t, J = 7,9, 1H), 7,32 (d, J = 7,7, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,2, 2,7, 0,8, 1H), 6,47 (d, J = 5,6, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 11,3, 5,6, 1H), 4,47 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (d, J = 10,1, 5H), 3,35 (d, J = 11,9, 4H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 2H)			
"A44"	 <p data-bbox="391 1960 1093 2027">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-bromo-benzoico</p>		2,156 min [402,2 + 404,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,6, 1H), 7,87 - 7,81 (d, J = 8, 1H), 7,79 (s, 1H),			

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
7,67 (d, J = 7,8, 1H), 7,42 (t, J = 7,9, 1H), 6,42 (d, J = 5,6, 1H), 5,58 (m a., 1H), 4,51 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,42 (dd, J = 11,3, 5,8, 1H), 3,95 (m a., 1H), 3,77 (m a., 1H), 2,32 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H)			
"A45"	 <p data-bbox="392 719 1094 786">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-yodo-benzoico</p>		2,217 min [450,0]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,36 (d, J = 5,6, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,8, 1H), 7,31 (t, J = 7,9, 1H), 6,47 (d, J = 5,7, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,46 (dd, J = 11,3, 5,8, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,82 (t, J = 8,9, 1H), 2,35 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H)			
"A46"	 <p data-bbox="392 1263 1094 1330">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 2-cloro-quinolin-4-carboxílico</p>		2,123 min [409,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,49 (d, J = 8,1, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,6, 1H), 8,05 (d, J = 8,2, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,2, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,46 (d, J = 5,7, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 11,3, 5,8, 1H), 4,55 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 4,00 (d, J = 12,4, 1H), 3,78 (dd, J = 17,1, 7,3, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 1H)			
"A50"	 <p data-bbox="392 1787 1094 1854">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-dimetilamino-benzoico</p>		1,929 min [367,2]

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A52"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-fluoro-benzoico</p>		1,968 min [342,2]
"A53"	 <p>Amida de ácido 5-oxo-5-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanoico</p>		1,709 min [464,3]
"A59"	 <p>Éster metílico de ácido 2-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoximetil)-1H-indol-5-carboxílico</p>		1,930 min [407,2]
"A61"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 6-cloro-nicotínico</p>		1,794 min [359,0]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,62 (d, J = 2,1, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,7, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 2,4, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 0,6, 1H), 6,41 (d, J = 5,7, 1H), 5,53 (m a., 1H), 4,54 (dd, J = 11,3, 5,6, 1H), 4,44 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 3,94 (m a., 1H), 3,74 (m a., 1H), 2,27 - 1,99 (m, 4H)			

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A63"	 <p data-bbox="389 658 1093 719">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 2-trifluorometoxi-benzoico</p>		2,055 min [328,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,6, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 6,38 (d, J = 5,7, 1H), 5,49 (m a., 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,92 (m a., 1H), 3,82 - 3,63 (m, 1H), 2,26 - 1,96 (m, 4H)			
"A64"	 <p data-bbox="389 1151 1093 1211">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 6-fenoxi-nicotínico</p>		2,154 min [417,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,48 (d, J = 1,8, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 2,1, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,9, 2H), 7,05 (d, J = 8,6, 1H), 6,40 (d, J = 5,6, 1H), 5,52 (m a., 1H), 4,49 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 4,42 (dd, J = 11,3, 5,3, 1H), 3,89 (m a., 1H), 3,74 (m a., 1H), 2,23 - 2,02 (m, 4H)			
"A68"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 2-yodo-benzoico		2,124 min [450,0]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 0,7, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (td, J = 7,7, 1,9, 1H), 6,41 (d, J = 5,7, 1H), 5,49 (m a., 1H), 4,47 (dd, J = 10,0, 4,7, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 3,8, 1H), 3,97 (m a., 1H), 3,83 - 3,68 (m, 1H), 2,29 - 2,10 (m, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H)			
"A69"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido piridin-2-carboxílico		1,443 min [325,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,62 (d, J = 4,6, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6, 1H), 7,92 (td, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,81 (d, J = 7,8, 1H), 7,60 (dd, J = 7,1, 5,2, 1H), 6,38 (d, J = 5,6, 1H), 5,60 (m a., 1H), 4,55 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,42 (dd, J = 11,3, 5,4, 1H), 3,91 (m a., 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 2H)			

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A70"	 <p data-bbox="395 658 1090 719">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-il-metilico de ácido nicotínico</p>		1,489 min [325,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,85 (d, J = 1,7, 1H), 8,79 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,6, 1H), 8,02 (dt, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,50 (dd, J = 7,9, 4,9, 1H), 6,42 (d, J = 5,7, 1H), 5,58 (m a., 1H), 4,53 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,46 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 3,96 (m a., 1H), 3,76 (m a., 1H), 2,30 - 1,97 (m, 4H)			
"A71"	<p data-bbox="395 869 1090 929">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-il-metilico de ácido benzoico</p>		1,917 min [324,2]
"A72"	<p data-bbox="395 954 1090 1014">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-etoxi-benzoico</p>		2,111 min [368,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,6, 1H), 7,35 (t, J = 7,9, 1H), 7,25 (d, J = 7,7, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,7, 1H), 5,56 (m a., 1H), 4,49 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,41 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 4,02 (q, J = 7,0, 3H), 3,95 (m a., 1H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,0, 4H)			
"A73"	<p data-bbox="395 1187 1090 1247">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-il-metilico de ácido 5-cloro-2-fluoro-benzoico</p>		2,086 min [376,0]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,6, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 6,1, 2,7, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 6,41 (d, J = 5,7, 1H), 5,54 (m a., 1H), 4,52 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,42 (dd, J = 11,3, 5,5, 1H), 3,95 (m a., 1H), 3,84 - 3,65 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 2H)			
"A74"	<p data-bbox="395 1397 1090 1458">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-clorometil-benzoico</p>		2,059 min [372,0]
"A75"	 <p data-bbox="395 1765 1090 1848">Éster 3-amino-propílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>		1,570 min [452,2]

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ [§]
"A76"	 <p>3-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propilamina</p>		1,181 min [408,3]
"A77"	7-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazina		2,450 min [347,1]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,80 (m a., 1H), 5,00 (m a., 1H), 4,50 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,6, 3,4, 1H), 4,35 (m a., 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07 (m, 1H)			
"A78"	 <p>2-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona</p>		1,697 min [349,2]
"A79"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-ciano-benzoico		1,829 min [349,2]
"A81"	 <p>Éster metílico de ácido 2-(1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico</p>		2,023 min [377,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 11,42 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,7, 1H), 8,14 (d, J = 15,1, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5, 1H), 7,41 (d, J = 8,5, 1H), 6,49 - 6,33 (m, 2H), 5,24 (m a., 1H), 4,01 (m a., 1H), 3,83 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 14,4, 3,2, 1H), 3,06 (dd, J = 14,4, 7,2, 2H), 2,93 (dd, J = 14,4, 9,7, 1H), 2,07 - 1,81 (m, 4H), 1,25 - 1,11 (m, 2H)			
"A82"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-trifluorometoxi-benzoico		2,251 min [408,2]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6, 1H), 7,69 (d. a, J = 7,6, 1H), 7,65 (d. a, J = 8,2, 1H), 7,61 (d, J = 7,8, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,41 (d, J = 5,7, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 4,44			

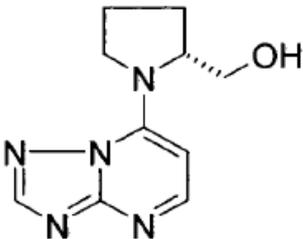
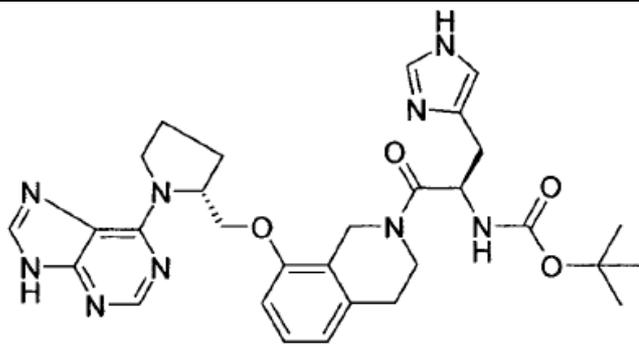
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre	F. [°C]	HPLC-MS; ta; [M+H] ⁺ §
(dd, J = 11,3, 5,7, 1H), 3,95 (m a., 1H), 3,75 (m a., 1H), 2,27 - 2,00 (m, 4H)			
"A83"	 <p>((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metanol</p>	168-170	1,094 min [220,1]
¹ H-RMN (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ [ppm] 8,37 (s, 1H), 8,27 (t, J = 6,6, 1H), 6,30 (d, J = 5,7, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,87 (t, J = 5,7, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,79 (d, J = 6,3, 1H), 3,57 (ddd, J = 10,8, 5,4, 3,9, 1H), 3,45 (dt, J = 11,0, 6,3, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 1H)			
"A93"	 <p>Éster terc-butílico de ácido ((R)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-2-(8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil)-carbámico</p>		1,587 min [588,3]

Tabla 1

Inhibición de MetAP-2

Cl₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención

N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A5"	A	"A16"	A
"A8"	A	"A17"	A
"A9"	A	"A18"	A
"A10"	A	"A19"	A
"A11"	A	"A22"	A
"A12"	A	"A23"	A

ES 2 575 687 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A13"	A	"A24"	A
"A31"	A	"A25"	B
"A32"	A	"A26"	A
"A33"	A	"A27"	A
"A34"	A	"A28"	B
"A35"	A	"A29"	A
"A36"	A	"A30"	
"A37"	A	"A46"	A
"A38"	A	"A50"	A
"A39"	A	"A51"	A
"A40"	A	"A52"	A
"A41"	A	"A53"	A
"A42"	A	"A71"	A
"A43"	A	"A72"	A
"A44"	A	"A73"	A
"A45"	A	"A74"	A
"A61"	A	"A75"	A
"A63"	A	"A76"	A
"A64"	A	"A77"	B
"A68"	A	"A78"	B
"A69"	A	"A79"	A
"A70"	A		
"A81"	A		
"A82"	A		
"A83"	A		
Cl ₅₀ : 10 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C			

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos.

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de sodio 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

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

10 **Ejemplo C: Disolución**

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 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 enrasa hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

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

20 **Ejemplo F: Grageas**

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

Ejemplo G: Cápsulas

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

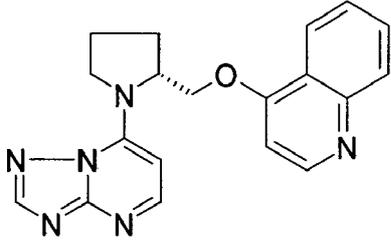
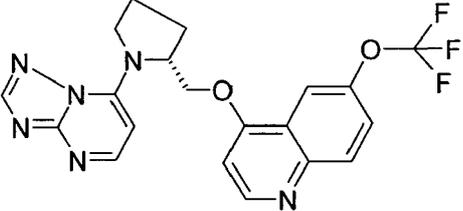
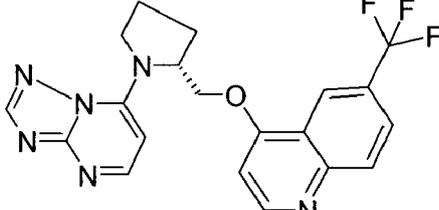
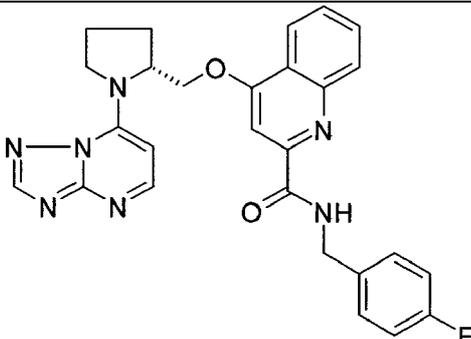
Ejemplo H: Ampollas

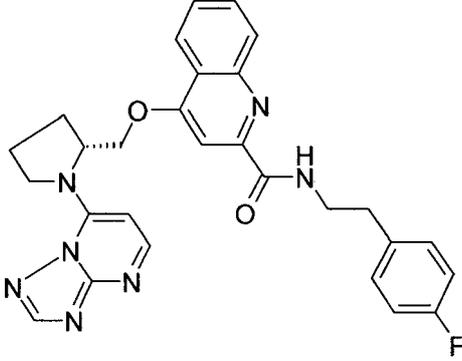
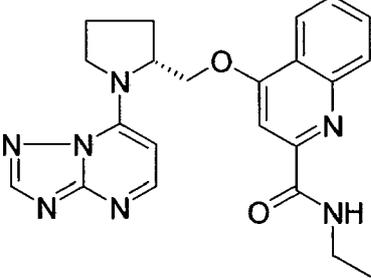
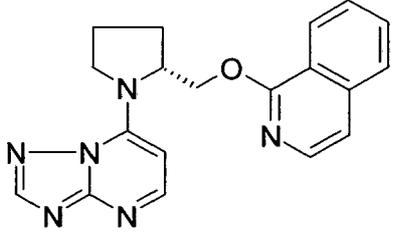
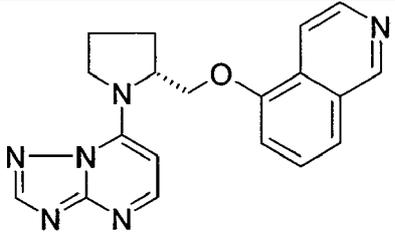
Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

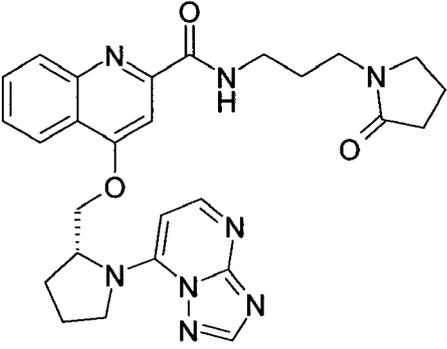
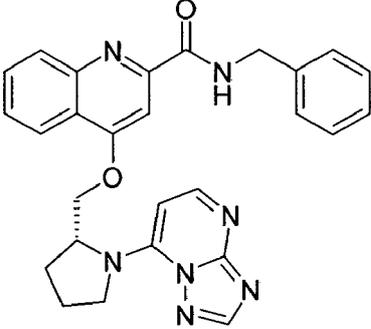
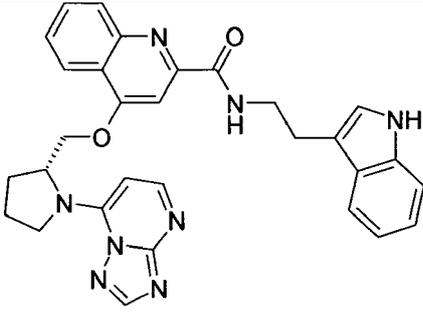
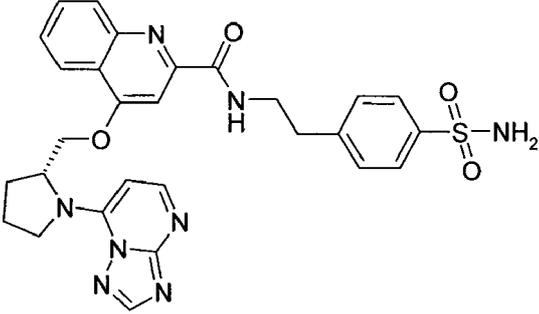
30

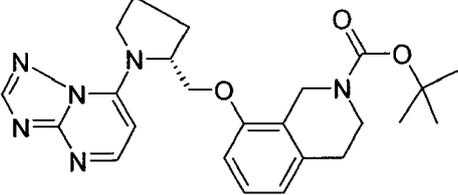
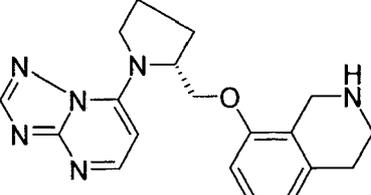
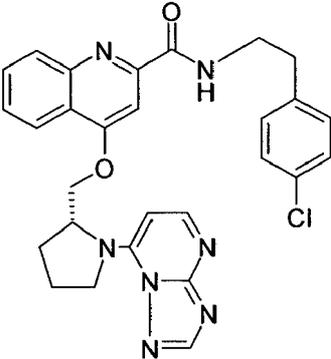
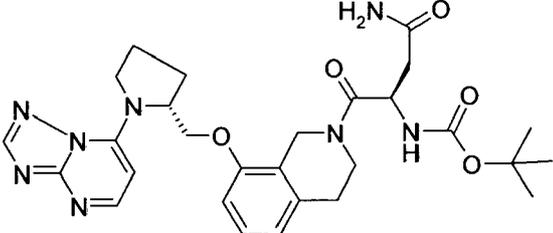
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas sus proporciones.

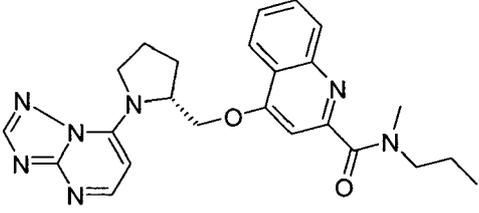
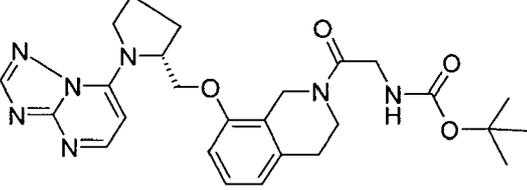
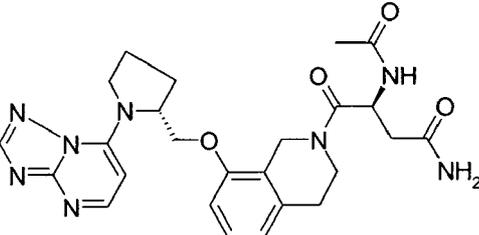
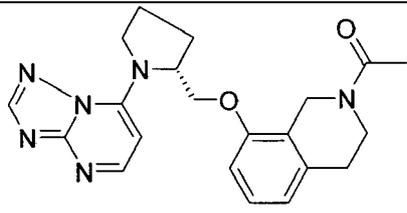
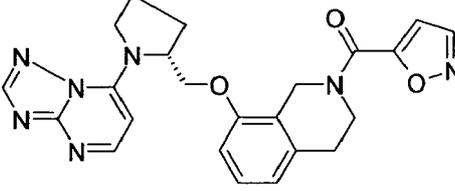
2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

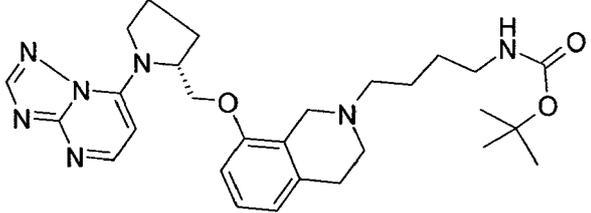
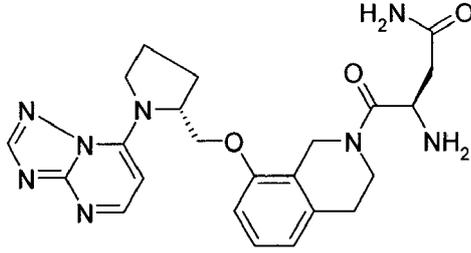
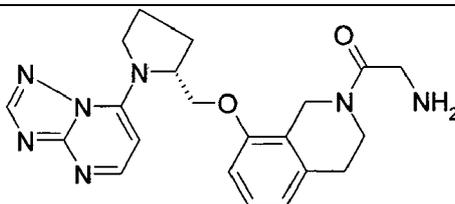
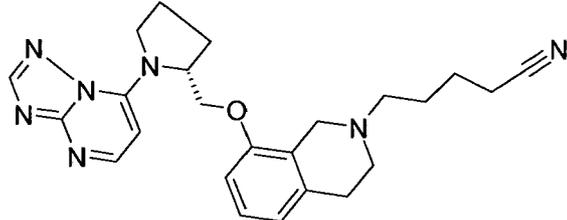
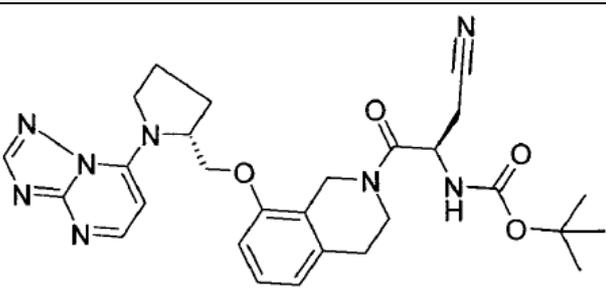
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A5"	5-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolina
"A8"	 <p data-bbox="564 860 1233 913">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolina</p>
"A9"	 <p data-bbox="555 1196 1241 1249">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometoxi-quinolina</p>
"A10"	 <p data-bbox="555 1547 1241 1601">4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-6-trifluorometil-quinolina</p>
"A11"	 <p data-bbox="592 2018 1206 2042">4-fluoro-bencilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-</p>

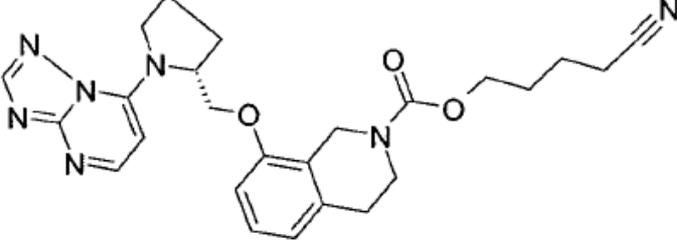
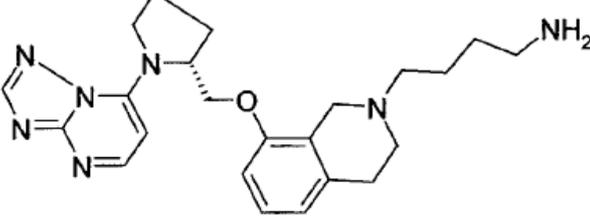
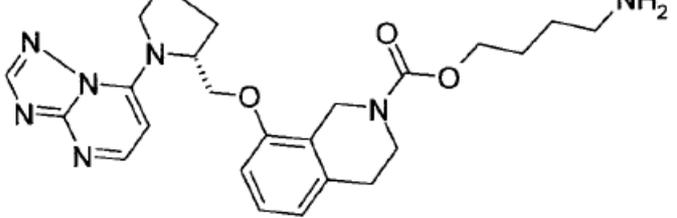
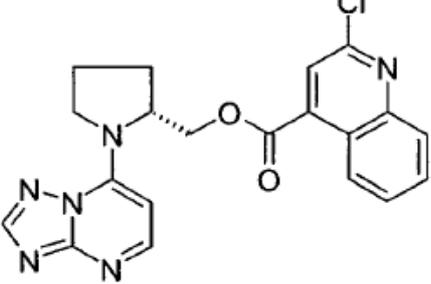
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
	a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico
"A12"	 <p data-bbox="555 808 1241 869">[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A13"	 <p data-bbox="571 1211 1225 1272">Etilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A16"	 <p data-bbox="564 1570 1235 1630">1-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-isoquinolina</p>
"A17"	 <p data-bbox="564 1921 1235 1982">5-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-isoquinolina</p>

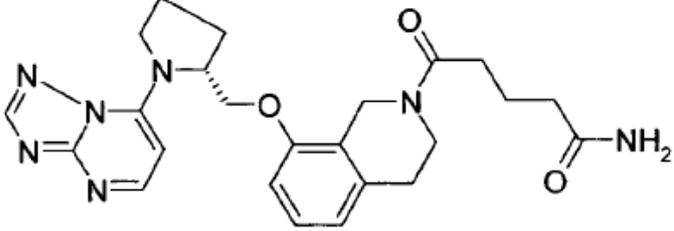
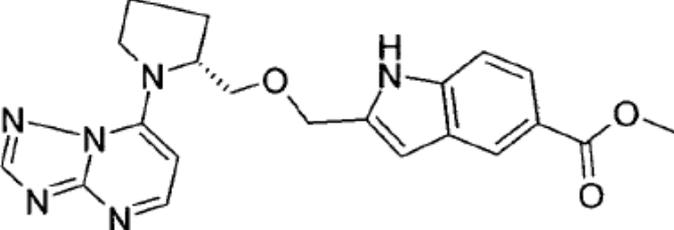
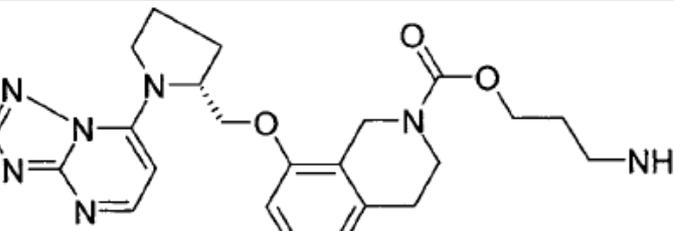
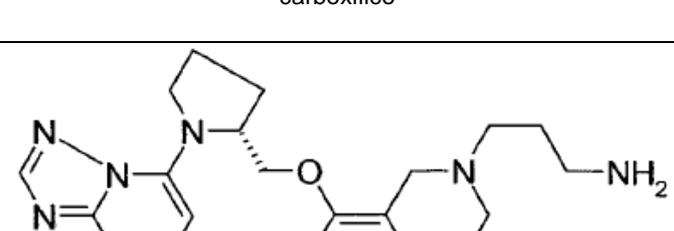
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A18"	 <p>[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A22"	 <p>Bencilamida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A23"	 <p>[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A24"	

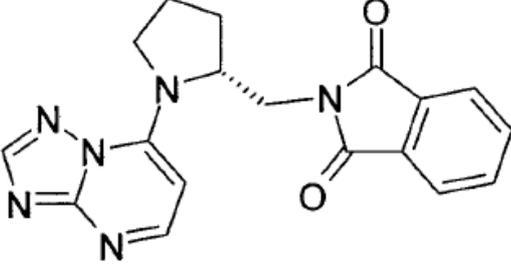
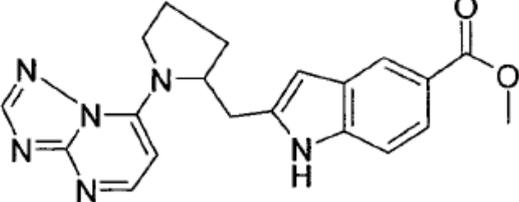
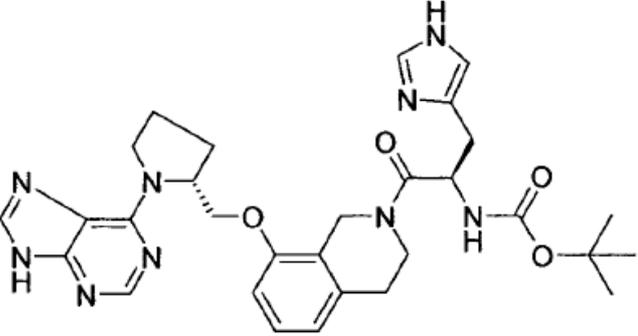
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
	[2-(4-sulfamoilfenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico
"A25"	 <p data-bbox="555 678 1246 734">Éster terc-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>
"A27"	 <p data-bbox="568 1010 1233 1066">8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina</p>
"A28"	 <p data-bbox="563 1491 1238 1547">[2-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A29"	 <p data-bbox="544 1850 1257 1928">Éster terc-butílico de ácido {(R)-1-carbamoilmetil-2-oxo-2-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A30"	 <p data-bbox="547 595 1252 656">Etil-propil-amida de ácido 4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico</p>
"A31"	 <p data-bbox="547 909 1252 996">Éster terc-butílico de ácido {2-oxo-2-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil}-carbámico</p>
"A32"	 <p data-bbox="547 1301 1252 1361">(S)-3-acetilamino-4-oxo-4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida</p>
"A33"	 <p data-bbox="547 1626 1252 1686">1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanona</p>
"A34"	 <p data-bbox="547 1939 1252 2000">Isoxazol-5-il-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A35"	 <p>Éster terc-butílico de ácido {4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butil}-carbámico</p>
"A36"	 <p>(R)-3-amino-4-oxo-4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butiramida</p>
"A37"	 <p>2-amino-1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanona</p>
"A38"	 <p>5-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanonitrilo</p>
"A39"	

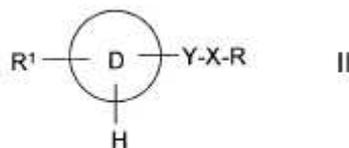
N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
	<p>Éster terc-butílico de ácido {(R)-2-ciano-1-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil]-etil}-carbámico</p>
"A40"	 <p>Éster 4-ciano-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>
"A41"	 <p>4-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butilamina</p>
"A42"	 <p>Éster 4-amino-butílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>
"A46"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 2-cloro-quinolin-4-carboxílico</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A53"	 <p data-bbox="552 622 1249 680">Amida de ácido 5-oxo-5-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pentanoico</p>
"A59"	 <p data-bbox="552 981 1249 1039">Éster metílico de ácido 2-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoximetil)-1H-indol-5-carboxílico</p>
"A75"	 <p data-bbox="552 1361 1249 1420">Éster 3-amino-propílico de ácido 8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico</p>
"A76"	 <p data-bbox="552 1697 1249 1756">3-[8-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propilamina</p>
"A77"	<p data-bbox="552 1794 1249 1852">7-[(R)-2-(naftalin-1-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazina</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A78"	 <p data-bbox="574 660 1220 728">2-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona</p>
"A81"	 <p data-bbox="574 1008 1220 1075">Éster metílico de ácido 2-(1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico</p>
"A93"	 <p data-bbox="550 1478 1252 1568">Éster terc-butílico de ácido ((R)-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-2-(8-[(R)-1-(9H-purin-6-il)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil)-carbámico</p>

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

- 5 3. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R¹, X, Y y R tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III



teniendo Z el significado indicado en la reivindicación 1,

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

5 4. Fármaco, que contiene al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1-2 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.

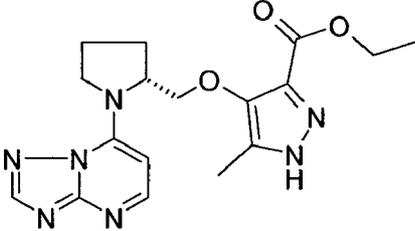
10 5. Uso de compuestos según la reivindicación 1-2 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas sus proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, metástasis tumorales, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular, osteoporosis, diabetes y obesidad, leucemia linfoide y linfoma.

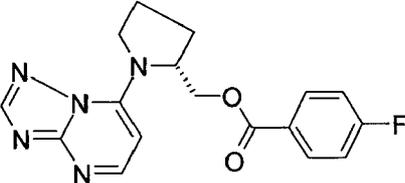
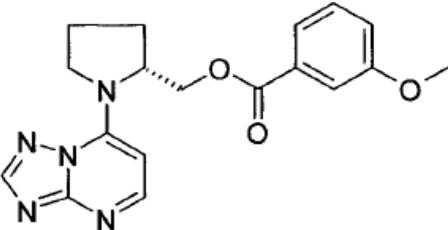
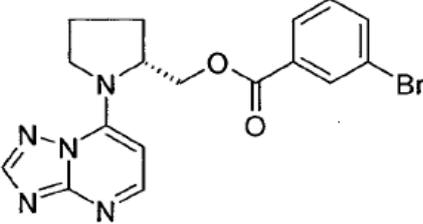
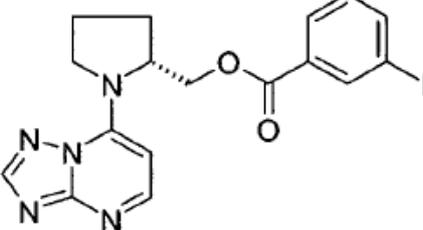
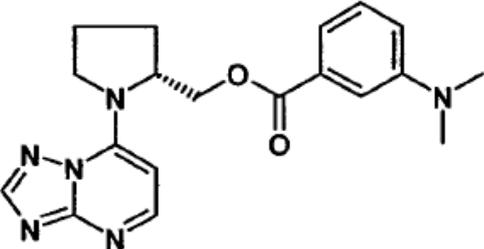
15 6. Uso según la reivindicación 5, en el que la enfermedad tumoral se selecciona del grupo del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

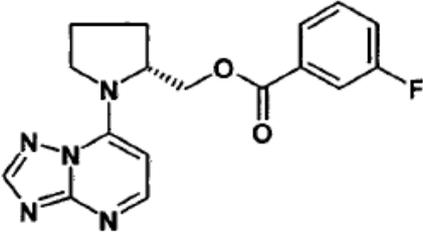
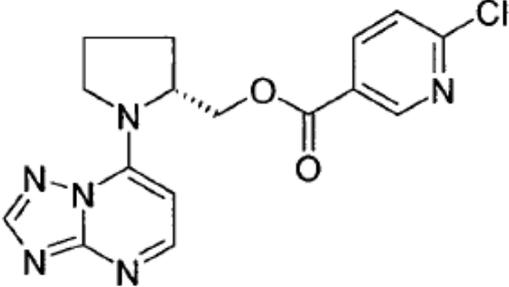
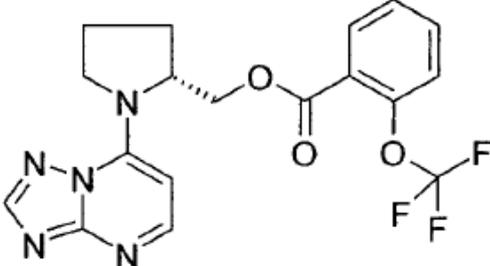
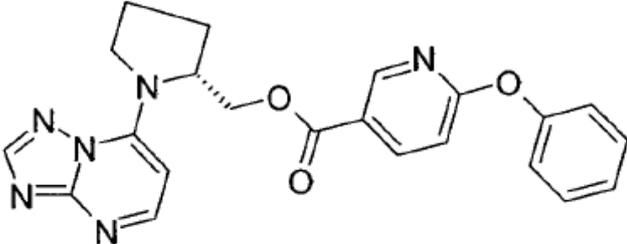
20 7. Uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.

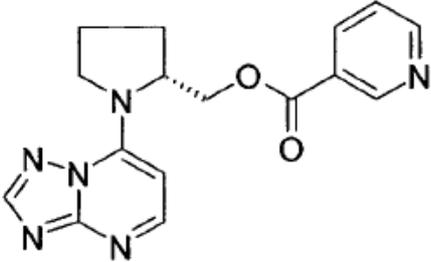
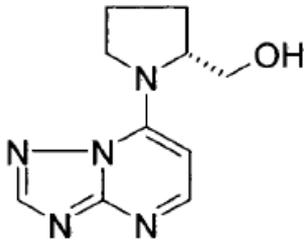
30 8. Uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.

9. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A19"	 <p data-bbox="544 1845 1257 1899">Éster etílico de ácido 5-metil-4-((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilpirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A26"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 4-fluoro-benzoico</p>
"A43"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-metoxi-benzoico</p>
"A44"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-bromo-benzoico</p>
"A45"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-yodo-benzoico</p>
"A50"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico</p>

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
	de ácido 3-dimetilamino-benzoico
"A52"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 3-fluoro-benzoico</p>
"A61"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 6-cloro-nicotínico</p>
"A63"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 2-trifluorometoxi-benzoico</p>
"A64"	 <p>Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 6-fenoxi-nicotínico</p>
"A68"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metílico de ácido 2-yodo-benzoico

N.º de compuesto	Estructura y/o nombre
"A69"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido piridin-2-carboxílico
"A70"	 <p data-bbox="555 748 1249 801">Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido nicotínico</p>
"A71"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido benzoico
"A72"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-etoxi-benzoico
"A73"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 5-cloro-2-fluoro-benzoico
"A74"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-clorometil-benzoico
"A79"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-ciano-benzoico
"A82"	Éster (R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il-metilico de ácido 3-trifluorometoxi-benzoico
"A83"	 <p data-bbox="571 1650 1233 1682">((R)-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il-pirrolidin-2-il)-metanol</p>

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

- 5 10. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 9 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.