

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 208**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2009 PCT/US2009/066534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10080253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09793373 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2367822**

54 Título: **Azaindoles tricíclicos**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 203022 P

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

24.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JONES, CHRISTOPHER CHARLES VICTOR;
HUCK, BAYARD R.;
SUTTON, AMANDA E.;
ASKEW, JR., BENNY C.;
BRUGGER, NADIA y
SMITH, GARRY R.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 208 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

Azaindoles tricíclicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a inhibidores de proteína quinasa, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores y compuestos para usar los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas, que tienen una función central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo así el control sobre la función celular. Una lista parcial de dichas quinasas incluye Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, Lck, Fyn, Lyn, Yes, dyrk2, epha2, fgfr3, flt-3, vegfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr2, MEK1, MET, P70s6K, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-

15 Las respuestas celulares anómalas producidas por sucesos mediados por proteína quinasas producen una variedad de enfermedades. Estas incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, ha habido un considerable esfuerzo en química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasa que sean eficaces como agentes terapéuticos.

Recientemente se han descrito moléculas pequeñas inhibitoras de proteína quinasas tales como quinasas Src, pero su efecto en la citoquinesis todavía tiene que investigarse con detalle.

20 La función de la tirosina quinasa Src y sus inhibidores se ha descrito en la bibliografía. Por ejemplo, Garcia et al. describieron la activación de la quinasa Stat3 por quinasas Src y JAK en la promoción de la regulación del crecimiento de células de carcinoma de mama humano (*Oncogene*, (2001), 20:2499-2513). Mukhopadhyay et al. mostraron inducción hipóxica de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular humano a través de la activación de c-Src (*Nature* [London], (1995), 375:577-581).

25 Bristol Myers Squibb describieron su fármaco, dasatinib, como un inhibidor de tirosina quinasa que suprime la invasión e induce la detención del ciclo celular y apoptosis en carcinoma de células escamosas y células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (*Clin. Cancer Res.*, (2005), 11(19):6924-6932).

Serrels et al. describieron la identificación de potenciales biomarcadores para medir la inhibición de la actividad de Src en células de cáncer de colon con dasatinib (*Mol. Cancer Ther.*, (2006), 5(12):3014-3022).

30 PP Takeda Pharmaceuticals Co., Ltd., describieron derivados de pirido-indol que son inhibidores de tirosina quinasas y quinasas dependientes de ciclina, y por lo tanto son útiles como agentes antitumorales, antibacterianos y antivíricos (documento WO 2008/016184).

35 Sin embargo, existe la necesidad de un inhibidor de proteína quinasa que sea capaz de inhibir, modular y/o regular la transducción de señales por proteína quinasas aberrantes, tratando así de forma eficaz enfermedades proliferativas tales como cánceres y enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatorias, y relacionadas con el sistema endocrino. También es deseable que este inhibidor de proteína quinasa sea útil en terapias de combinación para el tratamiento de enfermedades y como una herramienta de diagnóstico.

Estos compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden se presentan en forma individual o en kit. También están incluidos en esta invención procedimientos para preparar los compuestos que modulan o inhiben activamente la actividad de proteína quinasa no regulada.

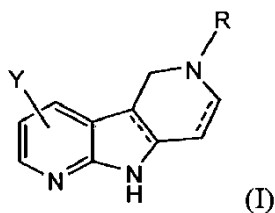
40 Objetos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Compendio de la invención

45 Los compuestos de la invención son inhibidores competitivos selectivos y muy potentes de trifosfato de adenosina (ATP) de tirosina quinasas Src. Quinasa. La presente invención también proporciona solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. Las enfermedades tratadas por el uso de estos nuevos compuestos incluyen cánceres primarios, secundarios y metastáticos tales como melanoma, linfoma, leucemia, cánceres de colon, colorrectal, mama, pulmón, riñón, pancreático, renal, SNC, estómago, ovario, próstata y cuello uterino. Además, las alergias, asma, enfermedades neurodegenerativas, endocrinas, inmunológicas, cardiovasculares, metabólicas y proliferativas, se

50 pueden tratar todas mediante el uso de los compuestos de la invención.

En un aspecto la invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I:



en la que

R es H; halógeno; CN; NO₂; alquilo C₁-C₆; CF₃; arilo; heteroarilo; aralquilo; alcarilo; heteroalquilo; carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; -C(=O)arilo; -C(=O)heteroarilo; -C(=O)NH-arilo; -C(=O)NH-heteroarilo; aril-C(=O)-; heteroaril-C(=O); OR'; R'-SO₂-; SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-, C(=O)-; R'-alquilo-; R'-C(=O); o NR'R';

R es H; O; S; CONH₂; alquilo; halogenoalquilo; alquilhalógeno; halogenoarilo; halogenoheteroarilo; carbociclo; arilo; heteroarilo; o heteroalquilo;

Y es halógeno; arilo; heteroarilo; NH-heteroarilo; NH-arilo; -aril-C(=O)-NH-NH-arilo; -aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; -heteroaril-C(=O)-NH-NH-arilo; -heteroaril-C(=O)NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; aril-alquil-NH-; heteroaril-alquil-NH; aril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-heteroaril-NH-; aril-C(=O)-NH-heteroaril-NH-; alquil-NH-SO₂-; R'-NH-; R'-O-R'-NH-; NR'R'-alquilo-; o R'-alquilo-;

----- indica la presencia o ausencia de un doble enlace;

el arilo, heteroarilo o carbociclo pueden estar opcionalmente sustituidos o no sustituidos,

y pueden ser una estructura de anillos mono, bi o tricíclica en cualquier combinación de anillos de arilo, heteroarilo y/o carbociclo; y

uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Los ejemplos de realizaciones preferidas incluyen los siguientes:

En una primera realización preferida, el compuesto de acuerdo con la fórmula I se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes, vehículos farmacéuticamente aceptables, etc. Los expertos en la técnica reconocerán el solapamiento en los términos "diluyente", "excipiente" y "vehículo".

En una segunda realización preferida de la presente invención, R es etanona, e Y es un resto benzamidofenilamino.

En una tercera realización preferida, R es etanona, e Y es fenilamino.

En una primera subrealización de la tercera realización preferida, Y es fenilamino y R es 3-clorofenilmetanona.

En una cuarta realización preferida de la invención, R es 3-clorobencenosulfonilo e Y es fenilamino.

También se describen métodos de tratamiento de un sujeto que necesite inhibición de una proteína quinasa, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de acuerdo con la fórmula I.

En una realización preferida, el compuesto de acuerdo con la fórmula I se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y la cual además puede estar envasada opcionalmente como un kit. Se proporcionan en la presente memoria dichas composiciones farmacéuticas y composiciones para usar en métodos de modulación y/o inhibición de la actividad de proteína quinasa no regulada o alterada, con el fin de tratar o curar enfermedades proliferativas, que incluyen todos los tipos de cáncer, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de acuerdo con la fórmula I. En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que es un miembro seleccionado de formación tumoral, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias, artritis y reestenosis, entre otros. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales, enantiómeros, tautómeros, hidratos, solvatos o mezcla racémica farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula I, se pueden usar además para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en algunas quimioterapias del cáncer existentes, y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de algunas quimioterapias y radioterapias del cáncer existentes.

También están incluidos en el alcance de la invención los compuestos 1-78, y una sal, hidrato, solvato, tautómero, enantiómero o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos.

No está dentro del alcance de la invención el 6-aza-2,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol, un compuesto intermedio de síntesis del ejemplo 174 descrito en el documento WO 2009/055828, cuyo documento está relacionado con el tratamiento de trastornos neurológicos y relacionados con el SNC.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" de un compuesto significa que comprende solvato de una sal de un compuesto.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen: un compuesto de acuerdo con la fórmula I para usar como un medicamento; uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar un medicamento para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición de una proteína quinasa; y uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar un medicamento para suprimir o reducir la proliferación celular en cánceres de un solo sitio o metastásicos, o para inhibir o suprimir la metástasis del cáncer.

La presente invención también abarca un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para usar en terapia, tal como el tratamiento de un sujeto que necesite modulación o inhibición de una proteína quinasa, en donde el sujeto tiene una enfermedad proliferativa o inflamatoria.

15 Los métodos de síntesis de los compuestos de la presente invención también están abarcados dentro de la presente invención.

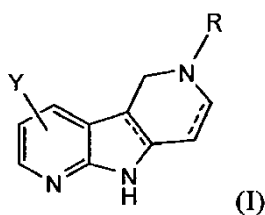
Además, se describe el uso combinado de un compuesto de fórmula I junto con principio activo medicamentoso adicional, para el tratamiento de un sujeto que necesite tratamiento para una mal funcionamiento relacionado con quinasa, y en especial para enfermedades tales como angiogénesis, cánceres, formación, crecimiento y propagación tumoral, arteriosclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, cicatrización de heridas, rechazo de trasplante, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunitarias en mamíferos.

25 Breve descripción de los dibujos

Ninguno.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por proteína quinasa, y en particular por quinasa Src. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades y dolencias relacionadas con quinasa. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I:



en la que

35 R es H; halógeno; CN; NO₂; alquilo C₁-C₆; CF₃; arilo; heteroarilo; aralquilo; alcarilo; heteroalquilo; carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; -C(=O)arilo; -C(=O)heteroarilo; -C(=O)NH-arilo; -C(=O)NH-heteroarilo; aril-C(=O)-; heteroaril-C(=O); OR'; R'-SO₂; SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquilo-; R'-C(=O); o NR'R'; aril-C(=O); aril-NH-C(=O)-; aril-C(=O)-; OR'; R'-SO₂; SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquilo-; R'-C(=O); o NR'R';

40 R es H; O; S; alquilo; halogenoalquilo; alquilhalogenoalquilo; halogenoheteroarilo; carbociclo; arilo; heteroarilo; o heteroalquilo;

Y es H; halógeno; arilo; heteroarilo; aril-NH; NH-heteroarilo; NH-arilo; aril-C(=O)-NH-NH-arilo; aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; -heteroaril-C(=O)-NH-NH-arilo; -heteroaril-C(=O)NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; aril-alquil-NH-; heteroaril-alquil-NH-; aril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-heteroaril-NH-; aril-C(=O)-NH-heteroaril-NH-; alquil-NH-SO₂-; R'-NH-; R'-O-R'-NH-; NR'R'-alquilo-; o R'-alquilo-;

----- indica la presencia o ausencia de un doble enlace;

- el arilo, heteroarilo o carbociclo pueden estar opcionalmente sustituidos o no sustituidos,
y pueden ser una estructura de anillos mono, bi o tricíclica en cualquier combinación de anillos de arilo, heteroarilo y/o carbociclo; y
- 5 uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- En una realización preferida, se incorpora el compuesto de acuerdo con la fórmula I
en una formulación farmacéutica junto con uno o más diluyentes, excipientes, vehículos, etc. farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica reconocerán el solapamiento de los términos "diluyente", "excipiente" y "vehículo".
- 10 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición o modulación de una proteína quinasa, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o proliferativos.
- En una segunda realización preferida de la presente invención, R es etanona, e Y es un resto benzamidofenilamino.
En una tercera realización preferida, R es etanona, e Y es fenilamino.
- 15 En una primera subrealización de la tercera realización preferida, R es 3-clorofenilmetanona e Y es fenilamino.
En una segunda subrealización de la tercera realización preferida, R es 3-cloro-fenil-amino-metanona e Y es fenilamino.
En una cuarta realización preferida de la invención, R es 3-clorobencenosulfonilo e Y es fenilamino.
En una quinta realización preferida de la invención, R es 3-cloro-benzoilo e Y es aminofenilbenzamida.
- 20 En una sexta realización preferida de la invención, R es etanona e Y es bencenosulfonamida.
En una séptima realización preferida de la invención, R es metanona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
En una primera subrealización preferida de la séptima realización preferida de la invención, R es ciclopropilmetanona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
- 25 En una segunda subrealización preferida de la séptima realización preferida de la invención, R es ciclobutilmetanona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
En una tercera subrealización preferida de la séptima realización preferida de la invención, R es ciclopentilmetanona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
En una cuarta subrealización preferida de la séptima realización preferida de la invención, R es ciclohexilmetanona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
- 30 En una quinta subrealización preferida de la séptima realización preferida de la invención, R es 2-metil-propan-1-ona e Y es 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino.
En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, y al menos un principio activo medicamentoso adicional.
- 35 En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a un kit o conjunto que comprende envases separados de (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, y (b) una cantidad eficaz de un principio activo medicamentoso adicional.
- Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición o modulación de una proteína quinasa, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o proliferativos tales como el cáncer. Por lo tanto, también se describen métodos de tratamiento de un sujeto que necesite modulación o inhibición de una proteína quinasa, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de acuerdo con la fórmula I. Los compuestos de fórmula I, se pueden usar además para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en algunas quimioterapias del cáncer existentes, y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de quimioterapias y radioterapias del cáncer existentes.
- 40
- 45 En una realización preferida, el compuesto de acuerdo con la fórmula I se incorpora en una formulación farmacéutica junto con uno o más de un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y además puede estar envasado opcionalmente como un kit.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que es un miembro seleccionado de formación tumoral, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias, artritis y reestenosis, entre otros. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales, enantiómeros, tautómeros, hidratos, solvatos o mezcla racémica farmacéuticamente aceptables.

También están incluidos en el alcance de la invención los compuestos 1-78, y una de sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, enantiómeros o mezcla racémica farmacéuticamente aceptables.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen: un compuesto de acuerdo con la fórmula I para usar como un medicamento; uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar un medicamento para el tratamiento de un sujeto que necesite inhibición de una proteína quinasa; y uso del compuesto de acuerdo con la fórmula I para preparar un medicamento para suprimir o reducir la proliferación celular en cánceres de un solo sitio o metastásicos, o para inhibir o suprimir la metástasis del cáncer.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para el uso combinado junto con principio activo medicamentoso adicional, para el tratamiento de un sujeto que necesite tratamiento para un mal funcionamiento relacionado con quinasas, y en especial para enfermedades tales como angiogénesis, cánceres, formación, crecimiento y propagación tumoral, arteriosclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización corooidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias y hematológicas, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, cicatrización de heridas, rechazo de trasplante, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunitarias en mamíferos.

II. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, una descripción de los compuestos de la invención en cada caso incluye una de sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Cuando grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan opcionalmente sustituyentes que resultan de escribir la estructura de derecha a izquierda, p. ej., -CH₂O- opcionalmente también cita -OCH₂-.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, salvo que se indique otra cosa, significa una cadena no ramificada (lineal) o ramificada, de un radical hidrocarbonado cíclico, o combinaciones de los mismos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. El término preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, pentilo o hexilo, e incluye cicloalquilo y bicicloalquilo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norborneno, y similares. De uno a siete átomos de hidrógeno en una cadena de alquilo como se ha definido, se pueden sustituir por F, Cl y/o Br, y/o uno o dos grupos CH₂ se pueden sustituir por O, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH.

Los términos "halogenoalquilo" y "alquilhalógeno" como se usan en la presente memoria, respectivamente, significan un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, yodo o flúor unido a un grupo alquilo, y a la inversa un grupo alquilo unido a un átomo de halógeno.

El término "alquilenos" indica una cadena no ramificada (lineal) o ramificada opcionalmente sustituida, que por sí misma o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente obtenido de un alcano, como se ilustra por -CH₂CH₂CH₂-. "Alquilenos" preferiblemente indica metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno o terc-butileno, pentileno, 1-, 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, hexileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno, o difluorometileno. Se prefiere en especial un alquilenos que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, terc-butileno, pentileno, hexileno, difluorometileno, tetrafluoroetileno o 1,1-difluoroetileno.

Un "alquilenos cíclico" ("cicloalquilenos") preferiblemente indica ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno o cicloheptileno.

El término "arilo" significa, salvo que se indique otra cosa, significa un anillo individual o múltiples anillos, aromáticos, poliinsaturados, preferiblemente de 1 a 3 anillos, de los cuales, estos últimos, están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "arilo" indica, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo que incluye difluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo que incluye dibromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo que incluye diclorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-

acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, o-, m- o p-(piperidinilcarbonil)fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)ureido]fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxicarbonilamino)fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 2-cloro-4-fluoro, 5-cloro-benzo[1,3]dioxol, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo. En una realización preferida "arilo" indica preferiblemente un fenilo que no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente con uno o más halógenos, OR, CN, CONH₂, CONH-alquilo o un heterociclo, donde R es H, alquilo o cadena de alquilo que comprende uno o más heteroátomos; o donde los sustituyentes están unidos a los átomos de carbono del fenilo al que están unidos para formar un segundo anillo, proporcionando así una estructura bicíclica.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo de arilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, Si, P y B, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula por un carbono o un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 7-azaindol, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, 6-quinolilo, 1-piperidinilo, 3-benzofuranilo y 4-benzodioxinilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados antes se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos, tales como por ejemplo ariloxi, ariltioxi o arilalquilo, incluyen opcionalmente tanto anillos de arilo como heteroarilo como se han definido antes. Por lo tanto, el término "arilalquilo" o "aralquilo" incluye opcionalmente los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridimetilo y similares) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (p. ej., un grupo metileno) se ha sustituido por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (p. ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Esta misma definición es verdad a la inversa para el término "alcarilo", que incluye radicales en los que un grupo alquilo está unido a un grupo arilo. Cada uno de los términos "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo" incluyen opcionalmente formas no sustituidas, mono, bi o trisustituidas del radical indicado.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tialcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula por un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo, que incluyen aquellos grupos denominados a menudo alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo se denominan de forma genérica "sustituyentes de grupo alquilo", y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitado a: arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, y -R₁, en donde R₁ es -OH, O-alquilo, -CN, -halógeno, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -CH₂OH, -CH₂O(alquilo), -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo), -CH₂N(alquilo)₂, -SO₂OH, -SO₂O(alquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), y -SO₂N(alquilo)₂. A partir de la descripción anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" se entiende que incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como halogenoalquilo (p. ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (p. ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

Al igual que los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan de forma genérica "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -OH, -O-alquilo, -CN, -halógeno, -C(O)OH, -C(O)O(alquilo), -C(O)NH₂,

-C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -CH₂OH, -CH₂O(alquilo), -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo), -CH₂N(alquilo)₂, -SO₂OH, -SO₂O(alquilo) -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), N(alquil)SO₂(alquilo), y -SO₂N(alquilo)₂.

Como se usa en la presente memoria, el término "acilo" describe un sustituyente que contiene un resto carbonilo, C(O)R. Las especies de ejemplo para R incluyen H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sistema de anillos condensados" significa al menos dos anillos, en donde cada anillo tiene al menos 2 átomos en común con otro anillo. Los sistemas de anillos condensados

pueden incluir anillos aromáticos así como no aromáticos. Los ejemplos de "sistemas de anillos condensados" son naftalenos, indoles, quinolinas, cromenos, norbornanos y similares.

El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria" se refiere tanto a la prevención de una enfermedad particular como al tratamiento de una afección previamente existente.

5 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, significa aquella cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuestos de la presente invención, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado mediante el bloqueo o inhibición simultánea de receptores de proteína quinasa en un mamífero, bloqueando de esta forma las consecuencias biológicas de esa ruta en las células tratadas, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyente particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente ácidos, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sea sola o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales relativamente básicos, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, sea solo o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., J. Pharma. Science 1977, 66: 1-19). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto grupos funcionales básicos como ácidos que permiten convertir los compuestos en sus sales de adición de base o de ácido.

30 Las formas neutras de los compuestos preferiblemente se regeneran poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original en la forma convencional. La forma original del compuesto difiere de las diferentes formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención abarca también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan, en su mayor parte, por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de base. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, que incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido potásico y propóxido sódico; y diferentes bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I están igualmente incluidas. En el caso de algunos compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido se pueden formar tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

60 Además, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, pero no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas antes, se prefiere el amonio; las sales de

metales alcalinos de sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se obtienen de bases orgánicas, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se encuentran de forma natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar usando agentes tales como haluros de alquilo (C1-C4), por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de di-alquilo(C1-C4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C10-C18), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo(C1-C4), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Se pueden preparar tanto compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención, usando dichas sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas antes que son preferidas, incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero no se pretende que representen una restricción.

Se prefieren en particular hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la formación de la sal de una forma convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de una forma convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, por lo demás las sales corresponden a sus respectivas formas de base libre.

Como se ha expuesto, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la formación de la sal de una forma convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la sal con un ácido y aislando el ácido libre de una forma convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, por lo demás las sales corresponden a sus respectivas formas de ácido libre.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloreto, pero no se pretende que representen una restricción.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como está contenida en la presente memoria, significa un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si la forma de sal imparte mejores propiedades farmacocinéticas al principio activo comparado con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente y puede tener incluso una influencia positiva en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Algunos compuestos de la presente invención existen en formas "no solvatada" así como formas "solvatadas" incluyendo formas "hidratadas". En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, y ambas están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas múltiples cristalinas o amorfas. En general, se pueden usar todas las formas físicas en los métodos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente

invención. La frase "un compuesto o una sal, hidrato, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto" se entiende que incluye un material que existe tanto en uno como en más de uno de estos estados.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), boro (B), y fósforo (P).

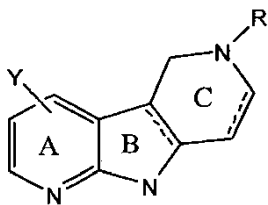
- 5 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, salvo que se exponga otra cosa, significa radical hidrocarbonado cíclico, cadena lineal o ramificada, estable, o combinaciones de los mismos, que consisten en el número de átomos de carbono expuesto y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, Si, B, P, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N, S, B, P y Si pueden estar situados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a

- 10 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Puede haber hasta dos heteroátomos consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Igualmente, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente obtenido de heteroalquilo, como se ilustra, pero no se limita a -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilenidiamino, y similares). Además también para los grupos conectores alquileno y heteroalquileno, la orientación del grupo conector para el alquileno y el heteroalquileno no está implícita por la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo conector. Por ejemplo, la fórmula -CO₂R' representa tanto -C(O)OR' como -OC(O)R'.

- 15 Los términos "cicloalquilo" o "carbociclo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, salvo que se exponga otra cosa, significan versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo ocupa cualquier posición en el ciclo. Un sustituyente "cicloalquilo", "carbociclo" o "heterocicloalquilo" puede estar unido al resto de la molécula directamente o por un conector, en donde el conector es, por ejemplo, alquilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, norbornanilo, norborneno, y similares. El término "carbociclo" como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier estructura de anillo completamente saturada, incluyendo sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, y también incluye formas mono, bi o tricíclicas de los mismos. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

- 20 Salvo que se exponga otra cosa, los términos "halogeno-" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos tales como "halogenoalquilo", se entiende que incluyen monohalogenoalquilo y polihalogenoalquilo. Por ejemplo, el término "halogenoalquilo (C1-C4)" se entiende que incluye, pero no se limita a trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

- 25 Como se usa en la presente memoria, la expresión "azaindol tricíclico" significa una estructura representada por la siguiente disposición estructural:



en donde los anillos A y C pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 30 Los reactivos usados en la síntesis contenida en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados: "S-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; "Pd(OAc)₂" es acetato de paladio (II); "K₂CO₃" es carbonato potásico; "KOH" es hidróxido potásico; "X-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo; "NaOtBu" es terc-butóxido sódico; "DIEA" es N,N-diisopropiletilamina y "t-BuOH" es hidróxido de terc-butilo.

- 35 Algunos compuestos de la presente invención tienen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereoisómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos

en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Igualmente, están incluidas todas las formas tautómeras.

5 Las expresiones "hospedante" o "paciente que lo necesita" como se usa en la presente memoria puede ser cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular seres humanos; roedores; conejos; caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, etc. Los modelos animales tienen interés para el tratamiento veterinario y para investigaciones experimentales, que proporcionan un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

10 La "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa la cantidad del compuesto que, tras la administración, proporciona el resultado beneficioso deseado en un hospedante o paciente que lo necesite. Esta cantidad depende de una serie de factores, que incluyen por ejemplo, la edad y peso del hospedante, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en último término está determinada por el médico o veterinario. Una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, está en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg/día de peso corporal del receptor hospedante. Más en particular, está en el intervalo de 1 a 10 mg/kg/día de peso corporal. Por lo tanto, la cantidad diaria real para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente es entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una sola dosis diaria, o se puede administrar también en una serie de dosis parciales, tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una de sus sales o solvatos se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención por sí mismo. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas antes.

15 Cualquier dosis de fármaco depende del agente activo específico, la enfermedad específica, estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica típicamente se considera suficiente en el nivel en el que reduce la población celular indeseada en el tejido objetivo, mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento en general se continúa hasta que se ha producido una reducción de la población de células por ejemplo, como mínimo aproximadamente 25 50% de reducción de la carga celular, y se puede continuar hasta que no se detecten esencialmente más células indeseadas en el cuerpo.

III. Composiciones, formas farmacéuticas y vías de administración

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden administrar como sustancia química pura,

30 se prefiere presentarlos como una composición farmacéutica. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más de otros principios terapéuticos. El o los vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para su receptor. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye vehículos, diluyentes, excipientes y otros elementos adecuados para 35 incorporar en una formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I, se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis eficaz, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica típicamente varía con la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar y la vía de administración. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, variarán de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. En general la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 40 0,1 mg diarios a aproximadamente 7000 mg diarios, preferiblemente de aproximadamente 1 mg diario a aproximadamente 100 mg diarios, y más preferiblemente, de aproximadamente 25 mg diarios a aproximadamente 50 mg diarios, en una sola dosis o dosis divididas. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado antes, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un procedimiento que en general es conocido en la técnica farmacéutica. En algunas realizaciones, la dosis diaria total puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg diarios, y preferiblemente, de 50 aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg diarios. Normalmente, se recomienda que los niños, 45 pacientes de más de 65 años y aquellos con insuficiencia renal o hepática, reciban inicialmente dosis bajas y que la dosis se valore basándose en las respuestas individuales y/o los niveles sanguíneos. Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, hay que indicar que el especialista clínico o médico que trata sabe cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la 55 terapia en relación con la respuesta del paciente individual.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la administración por cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas

formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, combinando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite. El principio activo se puede presentar también como un bolo, electuario o pasta.

10 Por lo tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente principio activo se puede combinar con un excipiente oral, no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico molido de una forma similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como almidón o manitol. Pueden estar presentes igualmente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

15 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se ha descrito antes y llenando con ella cubiertas de gelatina conformadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato magnésico, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Se pueden añadir igualmente un disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de haber tomado la cápsula.

20 Además, si se desea o es necesario, se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin estar restringidos a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando la mezcla entera para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto molido de una forma adecuada con un diluyente o una base como se ha descrito antes, y opcionalmente con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como una sal cuaternaria, y/o un absorbente como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o soluciones de celulosa o materiales polímeros, y presionándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede llevar a una máquina de formación de comprimidos, dando conglomerados de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar por adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeado de comprimidos. Después la mezcla lubricada se prensa para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte fluido y después prensar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o material polímero, y una capa de brillo de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos con el fin de permitir diferenciar entre diferentes unidades de dosis.

45 Los líquidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada comprende una cantidad previamente especificada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión de un compuesto de fórmula I en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de sorbitol polioxietilénico, conservantes, aditivos de sabor, tales como aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

50 Las formulaciones de dosis unitaria para administración oral, si se desea, pueden estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación se puede preparar también de forma que la liberación se prolongue o retrase, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o inmersión del material en partículas en polímeros, cera y similares.

55 El compuesto de fórmula I y sus sales y solvatos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tal como vesículas unilaminares o multilaminares pequeñas o grandes, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se puede formar liposomas de diferentes fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos también se pueden suministrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos se puede acoplar además a polímeros solubles como vehículos de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros abarcan polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o

poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-epsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para el contacto extenso, cercano con la epidermis del receptor. Por lo tanto, por ejemplo, el principio activo se puede suministrar del parche por iontoforesis, como se describe, en términos generales en *Pharmaceutical Research*, (1986) 3(6):318.

- 10 Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

- 15 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de una formulación para dar una pomada, el principio activo se puede usar con base parafínica o de una crema miscible con el agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia vehículo es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra por inhalación rápida por las fosas nasales de un recipiente que contiene el polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverizador nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo, abarcan soluciones del principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación abarcan polvos espolvoreables o nieblas en partículas finas, que se pueden generar por diferentes tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores e insufladores.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas o no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo en ampollas y viales sellados, y almacenar en estado liofilizado, de modo que solo es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao o polietilenglicol. Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa o goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

- 45 Las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación. Así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

- 50 Una formulación del compuesto o composición incluye cualquier forma adecuada para la administración parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, peritoneal e intraarticular), rectal, iontoforética, intranasal, inhalación, y oral (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La ruta más adecuada dependerá de la afección y trastorno del receptor. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables ("principio activo") con el vehículo farmacéuticamente aceptable que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma a esta formulación en la forma de producto deseada. Las formulaciones orales son bien conocidas para los expertos en la técnica, y se encuentran métodos generales para prepararlas en

cualquier libro de texto de farmacia convencional, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, A.R. Gennaro, ed. (1995), Lippincott.

5 Un aspecto de la presente invención, contempla los compuestos para usar en el tratamiento de la enfermedad/afección con el agente farmacéuticamente activo que puede venderse en forma de kit. El kit comprende un compuesto de la presente invención contenido dentro de una jeringa, caja, bolsa y similares. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración del compuesto. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando se venden diferentes concentraciones de dosis y/o formas farmacéuticas (p. ej., oral y parenteral), o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

10 Un ejemplo de dicho kit es un llamado envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del acondicionamiento y se han usado ampliamente para el acondicionamiento de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). En general consisten en una hoja de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de acondicionamiento se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. Los comprimidos o cápsulas se ponen en los huecos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se han formado los huecos. Normalmente está grabada la información de dosis particular sobre cada uno de los envases blíster.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar la dosis diaria, una cada vez, en el orden de uso previsto.

IV. Compuestos para usar en métodos de tratamiento o prevención

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección, que es un miembro seleccionado de mal funcionamiento relacionado con quinasas, y en especial para enfermedades tales como angiogénesis, cánceres, formación, crecimiento y propagación tumoral, arteriosclerosis, enfermedades oculares, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, reestenosis, cicatrización de heridas, rechazo de trasplante, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hematológicas, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares e inmunitarias en mamíferos. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales, hidratos, tautómeros, enantiómeros o su mezcla racémica, farmacéuticamente aceptables.

30 Los sujetos para el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyen seres humanos (pacientes) y otros mamíferos que necesiten terapia para la afección expuesta.

35 Los compuestos de la invención tienen características farmacológicas únicas con respecto a la inhibición de la división celular e influyen en la actividad de las enzimas quinasas Src en células. Por lo tanto, estos compuestos con eficaces en el tratamiento de afecciones y trastornos, en especial tumores y trastornos relacionados con el cáncer, que son modulados por la actividad de quinasa Src. En una realización, los compuestos de la invención están asociados con menores efectos secundarios comparados con tratamientos de referencia actuales.

40 Los compuestos de la invención típicamente son más selectivos que los fármacos antineoplásicos conocidos, y demuestran su mayor selectividad para inhibir determinada actividad de proteína quinasa. Los compuestos también presentan un perfil de actividad ventajoso que incluye buena biodisponibilidad. Por consiguiente, ofrecen ventajas frente a muchos métodos conocidos en la técnica para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de proteína quinasa no regulada o alterada.

El tratamiento antineoplásico definido en la presente memoria se puede aplicar como una sola terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

45 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas; antimetabolitos, por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina; antibióticos antitumorales, por ejemplo, antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; agentes antimitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere; inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina; y agentes de diferenciación celular, por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida;

55 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; reguladores por disminución de receptor de estrógenos, por ejemplo, fulvestrant; antiandrógenos, por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona; antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH,

por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina; progesteronas, por ejemplo, acetato de megestrol; inhibidores de aromatasa, por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; e inhibidores de 5'-reductasa, tales como finasteride;

5 (iii) agentes que inhiben la invasión celular del cáncer, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa;

10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]; inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la serina/treonina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico, por ejemplo, familia de EGFR, inhibidores de serina/treonina quinasa, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033); inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas; e inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

15 (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™]; compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354, y compuestos que trabajan por otros mecanismos, (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina y angiostatina;

20 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que se dirigen a los objetivos citados antes, tales como ISIS 2503, un producto antisentido anti-Ras;

25 (viii) procedimientos de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, procedimientos para la sustitución de genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, GDEPT; procedimientos de terapias con profármacos de enzimas dirigidas a genes, tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana; y procedimientos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de multirresistencia a fármacos; y

30 (ix) procedimientos de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, procedimientos ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; procedimientos para disminuir la anergia de linfocitos T; procedimientos que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas; procedimientos que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas; y procedimientos que usan anticuerpos antiidiopáticos.

35 Los medicamentos de la siguiente tabla 1 se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente con los compuestos de fórmula I.

Tabla 1:

Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepá Cloroambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo	Tomudex Trimetrexato Desoxicofurformicina Fludarabina

ES 2 603 208 T3

	Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatexato	Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecán (SuperGen) Mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma- Tau) Diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxanzol Losoantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxane) Ácido bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Farree) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Portara)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indina) AVLB (Presienta NeuroPharma) Azaepotilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (oxigene) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (oxigene)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato cintas	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Bastear Internacional)	Mafosfamida (Bastear Internacional) Apaziquona (Spectrum)

ES 2 603 208 T3

	Albúmina + 32P (Isótopo Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Plagien)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Las) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DO BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CA Pharma) Trasquilar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de bricolar (Verted)
Inhibidores de la histona acetil-transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SHA (Ton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetilo (Titán) Despepitada (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterno Alborotareis) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titán) Triapin (Vino)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agostas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentán (Abato) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agostas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncofago (Antigenics) GMK (Progenies) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna contra p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona Caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofino Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina de gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex)

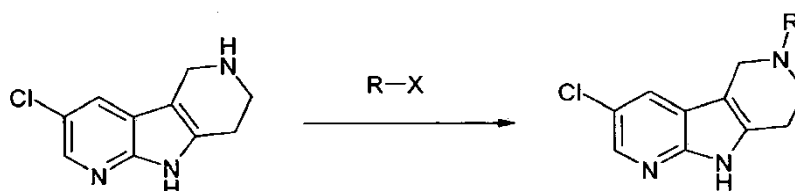
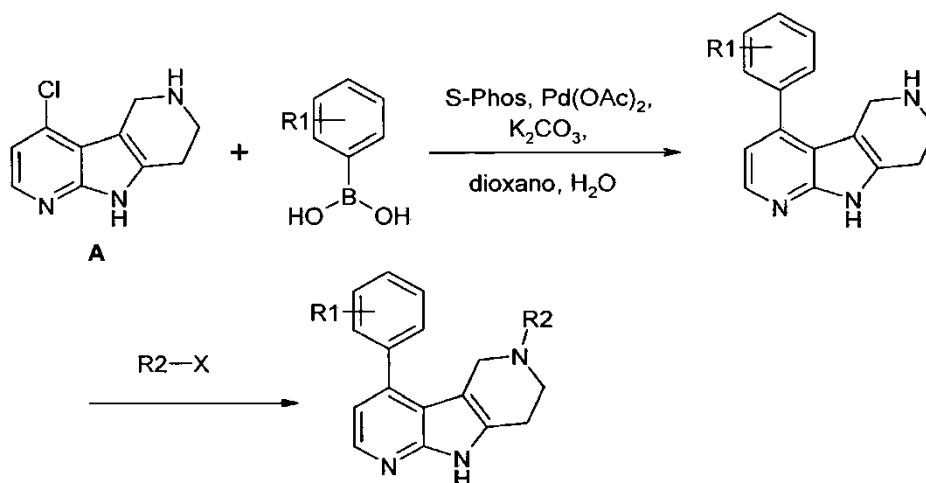
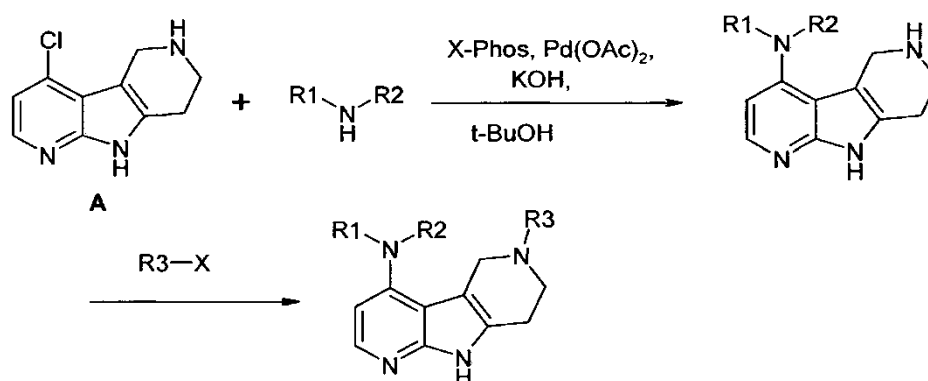
ES 2 603 208 T3

	Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes varios	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de linfocitos T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurin (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) etrahidrool (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo contra CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo contra CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (triclosan enjuague bucal, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)

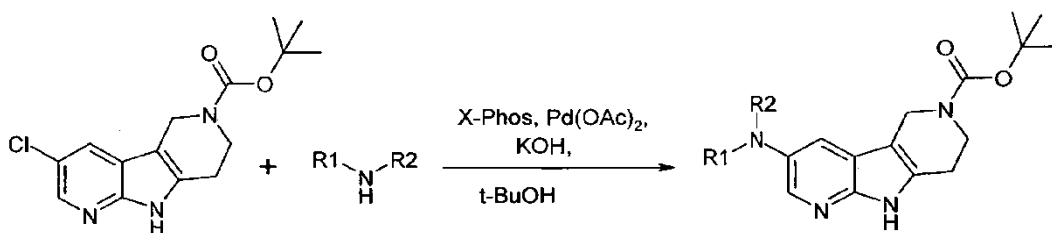
Un tratamiento combinado de este tipo se puede lograr con ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo usan los compuestos de acuerdo con la invención.

V. Síntesis general

- 5 Los compuestos de la invención se preparan en general por métodos conocidos por los expertos en la técnica para la síntesis de compuestos análogos. Estos se ilustran por los esquemas generales indicados a continuación, y los siguientes ejemplos preparativos. La mayoría de los materiales de partida están disponibles en el comercio de empresas proveedoras como Aldrich Chemicals Co. o Sigma Chemical Company, como ejemplos. Los compuestos que no están disponibles en el comercio los pueden sintetizar los expertos en la técnica siguiendo procedimientos dados en referencias tales como "Organic Reactions," Volúmenes 1-40, John Wiley & Sons (1991); "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds," Volúmenes 1-5 y Suppl., Elsevier Science Publishers (1989); "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis," Volúmenes 1-15, John Wiley & Sons (1991); "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, John Wiley & Sons, 4ª Ed. (1992); Lücking et al, *ChemMedChem* 2007, 2, 63-77; y Nicolaou. et al. *Agew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4490-4527. Todos los compuestos de la presente invención se sintetizaron por procedimientos desarrollados por los autores de la invención.



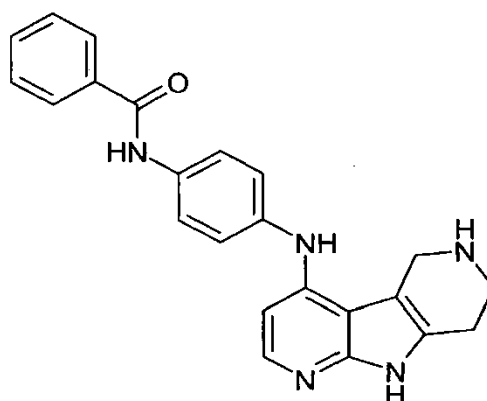
20



Esquema 4

VI. Ejemplos:

Ejemplo 1



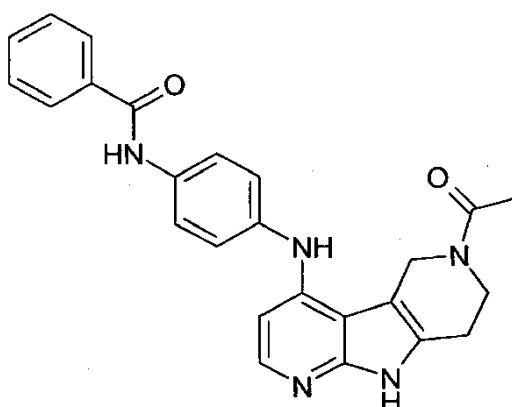
5

N-[4-(6,7,8,9-Tetrahydro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)fenil]-benzamida (1)

El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (500 mg, 1,78 mmol), N-(4-amino-fenil)-benzamida (454 mg, 2,14 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,09 mmol), X-Phos (85 mg, 0,18 mmol), y KOH (300 mg, 5,35 mmol) se disolvieron en terc-butanol (9,0 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se concentró y después se suspendió en EtOAc/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc/H₂O, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto 1 (255 mg, 37% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 384, observado = 384).

10

Ejemplo 2

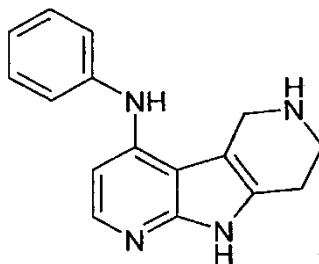


15 N-[4-(6-Acetil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-fenil]-benzamida (2)

La N-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-fenil]-benzamida (40 mg, 0,1 mmol), anhídrido acético (13 mg, 0,13 mmol), y trietilamina (0,04 ml, 0,31 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto 2 (7 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 426, observado = 426).

20

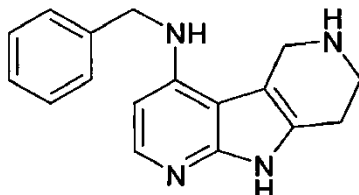
Ejemplo 3



Fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (3)

5 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), anilina (0,13 ml, 1,44 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), X-Phos (23 mg, 0,05 mmol), y KOH (162 mg, 2,89 mmol) se disolvieron en terc-butanol (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El material bruto se trituró con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 3 (63 mg, 50% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 265, observado = 265).

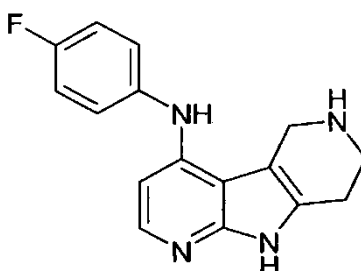
10 Ejemplo 4



Bencil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (4)

15 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), bencilamina (0,16 ml, 1,44 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), X-Phos (23 mg, 0,05 mmol), y KOH (162 mg, 2,89 mmol) se disolvieron en terc-butanol (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El material bruto se trituró con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 4 (12 mg, 9% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 279, observado = 279).

Ejemplo 5

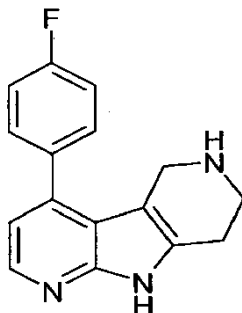


20

(4-Fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (5)

25 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), 4-fluoroanilina (0,14 ml, 1,44 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), 2-X-Phos (23 mg, 0,05 mmol), y KOH (162 mg, 2,89 mmol) se disolvieron en terc-butanol (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El material bruto se trituró con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 5 (35 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 283, observado = 283).

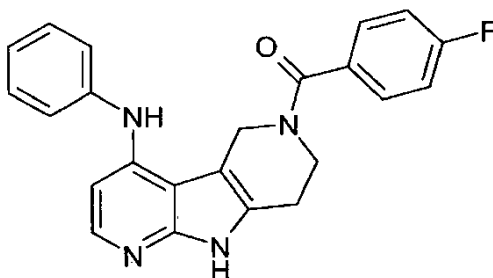
Ejemplo 6



4-(4-Fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (6)

5 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (135 mg, 0,96 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol), S-Phos (20 mg, 0,05 mmol), y K₂CO₃ (266 mg, 1,93 mmol) se disolvieron en dioxano/H₂O (2,2 ml, 10/1, v/v), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El material bruto se trituró con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 6 (37 mg, 29% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 269, observado = 269).

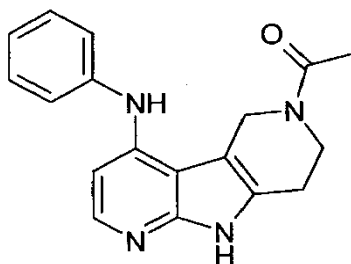
10 Ejemplo 7



(4-Fluoro-fenil)-('4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona (7)

15 La fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (25 mg, 0,09 mmol), cloruro de 4-fluorobenzilo (18 mg, 0,11 mmol), y trietilamina (0,04 ml, 0,28 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto 7 (33 mg, 90% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 388, observado = 388).

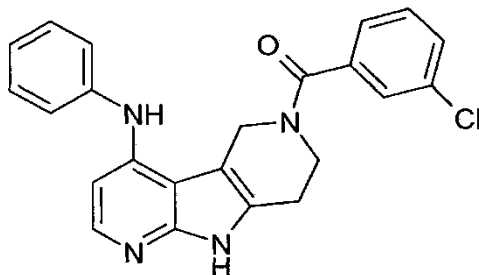
Ejemplo 8



20 1-(4-Fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-etanona (8)

25 La fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (40 mg, 0,15 mmol), anhídrido acético (18 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto 8 (5 mg, 11% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 307, observado = 307).

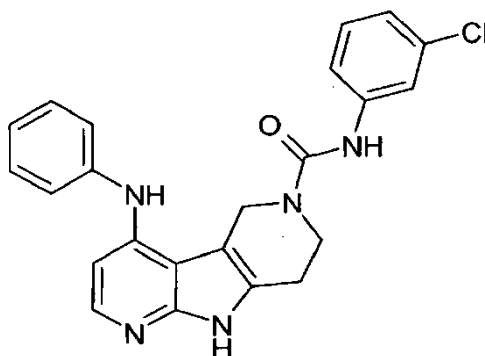
Ejemplo 9



(3-Cloro-fenil)-(4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona (9)

- 5 La fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (40 mg, 0,15 mmol), cloruro de 3-clorobenzilo (32 mg, 0,18 mmol), y trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto **9** (16 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 403, observado = 403).

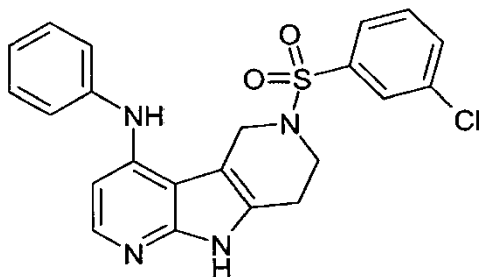
Ejemplo 10



(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (10)

- 10 La fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (40 mg, 0,15 mmol), isocianato de 3-clorofenilo (28 mg, 0,18 mmol), y trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto **10** (16 mg, 25% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 418, observado = 418).

Ejemplo 11

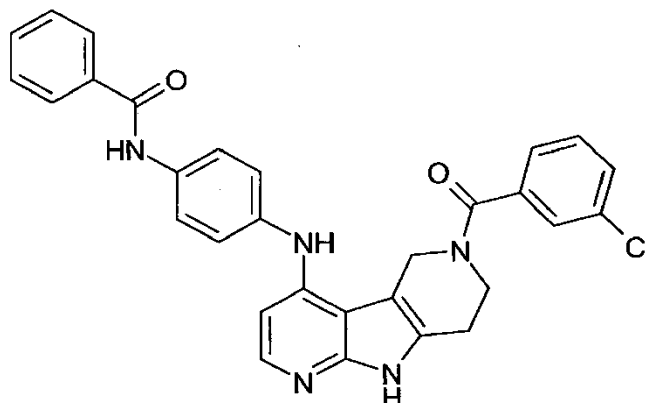


[6-(3-Cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,-b;3',4'-d]pirrol-4-il]-fenil-amina (11)

- 20 La fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (40 mg, 0,15 mmol), cloruro de 3-clorofenilsulfonilo (38 mg, 0,18 mmol), y trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto **11** (15 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 439, observado = 439).

25

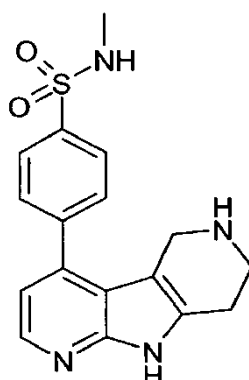
Ejemplo 12



N-14-[6-(3-Cloro-benzoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino]-fenil]-benzamida (12)

5 La N-[4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-fenil]-benzamida (40 mg, 0,1 mmol), cloruro de 3-clorobenzoilo (22 mg, 0,13 mmol), y trietilamina (0,04 ml, 0,31 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (9/1, v/v) para proporcionar el compuesto **12** (26 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 522, observado = 522).

Ejemplo 13

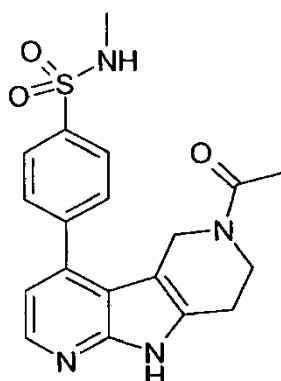


10

N-Metil-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-bencenosulfonamida (13)

15 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (150 mg, 0,61 mmol), ácido (4-metilaminosulfonyl)-fenilborónico (264 mg, 1,23 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol), S-Phos (25 mg, 0,06 mmol), y K₂CO₃ (340 mg, 2,46 mmol) se disolvieron en dioxano/H₂O (2,2 ml, 10/1, v/v), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto **13** (107 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 343, observado = 343).

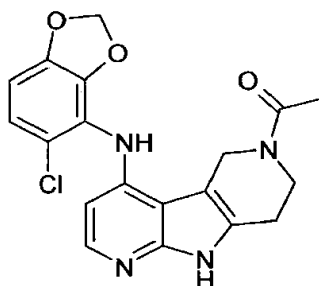
Ejemplo 14



4-(6-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4']pirrol-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida (14)

- La N-Metil-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-bencenosulfonamida (75 mg, 0,22 mmol), anhídrido acético (22 mg, 0,22 mmol), y DIEA (0,07 ml, 0,44 mmol) se disolvieron en dioxano (2,0 ml), y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto 14 (40 mg, 48% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 385, observado = 385).

Ejemplo 15

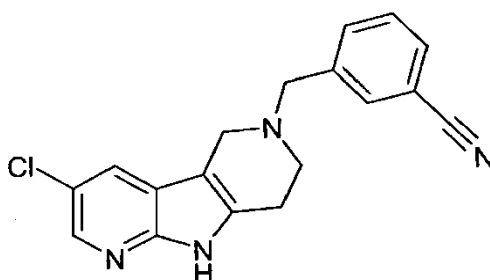


1-[4-(5-Chloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (15)

- El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (150 mg, 0,61 mmol), 5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina (316 mg, 1,84 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol), X-Phos (29 mg, 0,06 mmol), y KOH (276 mg, 4,92 mmol) se disolvieron en terc-butanol (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró.

- El producto bruto anterior, anhídrido acético (45 mg, 0,44 mmol), y DIEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se disolvieron en dioxano (2,0 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H₂O, y se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (9/1, v/v). El material purificado se convirtió en la sal de HCl por disolución en MeOH, adición de HCl metanólico 1,5 M y concentración, para proporcionar el compuesto 15 (20 mg, 10% de rendimiento total) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 385, observado = 385).

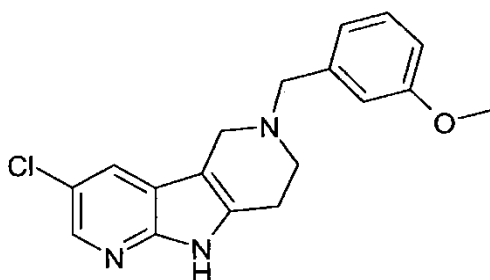
Ejemplo 16



3-(3-Chloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-ilmetil)-benzonitrilo (16)

- El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg; 0,24 mmol), 3-(bromometil)benzonitrilo (56 mg; 0,29 mmol), y K₂CO₃ (0,04 ml; 0,72 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La purificación por Prep-LC-MS proporcionó el compuesto 16 en forma de un polvo blanquecino (21 mg, 27% de rendimiento). LC-MS (M+H = 323, observado = 323).

Ejemplo 17

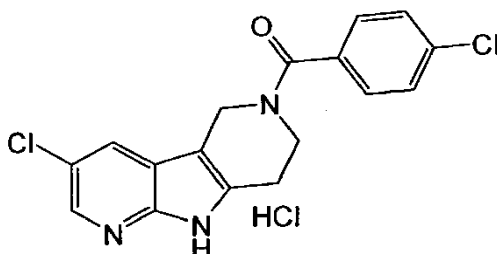


3-Cloro-6-(3-metoxi-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (17)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg; 0,24 mmol), bromuro de 3-metoxibencilo (0,04 ml; 0,29 mmol), y K_2CO_3 (0,04 ml; 0,72 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La purificación por Prep-LC-MS proporcionó el compuesto 17 en forma de un polvo blanquecino (14 mg, 18% de rendimiento). LC-MS (M+H = 328, observado = 328).

5

Ejemplo 18



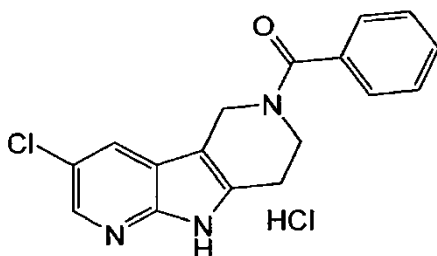
Sal de (4-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocloreuro (18)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 l, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobenzoilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H_2O (200 ml). El precipitado resultante se filtró, y se secó durante la noche con vacío. La sal de HCl se formó por disolución del precipitado en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equivalentes), y enfriamiento a $0^\circ C$ durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 18 (54 mg, 59% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo. LC-MS (M+H = 346, observado = 346).

10

15

Ejemplo 19



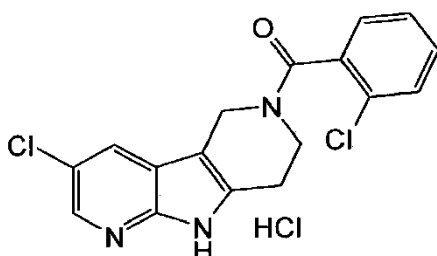
Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-fenil-metanona • hidrocloreuro (19)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,03 ml, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 19 (33 mg, 40% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H = 312, observado = 312).

20

25

Ejemplo 20



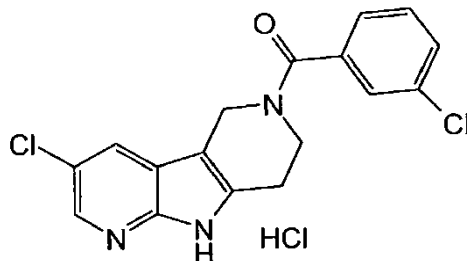
Sal de (2-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocloreuro (20)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2,00 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 2-clorobenzoilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró; y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material crudo en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución

30

resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 20 (47 mg, 51% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

Ejemplo 21



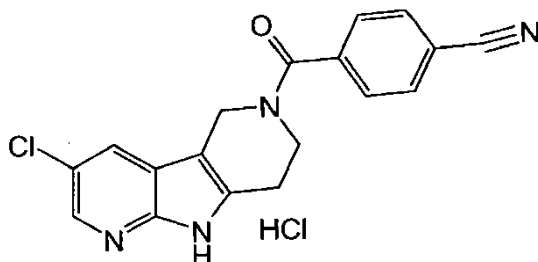
5

Sal de (3-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocloreuro (21)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 3-clorobenzoilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 21 (56 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

10

Ejemplo 22



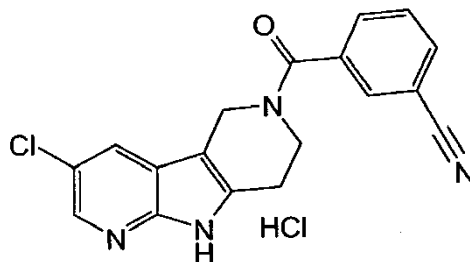
15

Sal de 4-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carbonil)-benzonitrilo • hidrocloreuro (22)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 4-cianobenzoilo (47,84 mg; 0,29 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 22 (40 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H = 337, observado = 337).

20

Ejemplo 23



25

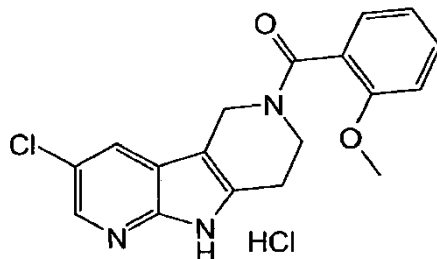
Sal de 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carbonil)-benzonitrilo • hidrocloreuro (23)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 3-cianobenzoilo (48 mg, 0,29 mmol), y la solución de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el

30

compuesto 23 (25 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS (M+H = 337, observado = 337).

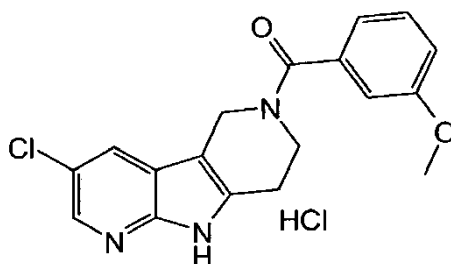
Ejemplo 24



5 Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona • hidrocloreto (24)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de o-anisilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 24 (48 mg, 53% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 342, observado = 342).

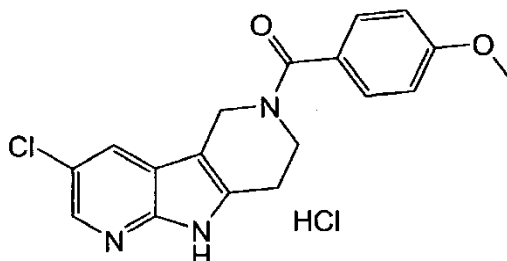
Ejemplo 25



15 Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona • hidrocloreto (25)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de m-anisilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 25 (50 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 342, observado = 342).

Ejemplo 26

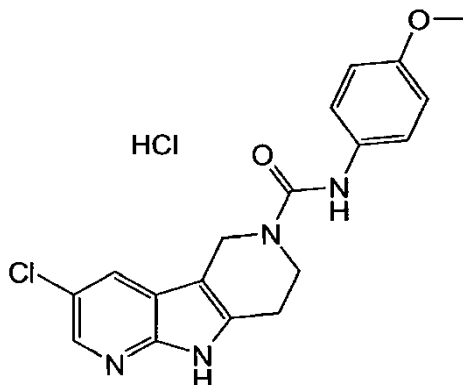


25 Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona • hidrocloreto (26)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) y DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en THF (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de p-anisilo (0,04 ml, 0,29 mmol), y la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el

compuesto 26 (49 mg, 54% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (M+H = 342, observado = 342).

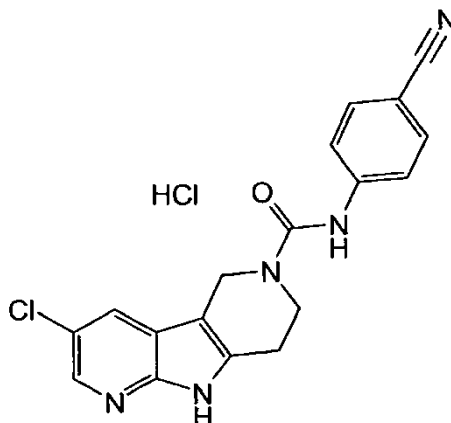
Ejemplo 27



- 5 Sal de (4-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro (27)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 4-metoxifenilo (0,03 ml, 0,26 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 27 (15 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 359, observado = 359).

Ejemplo 28

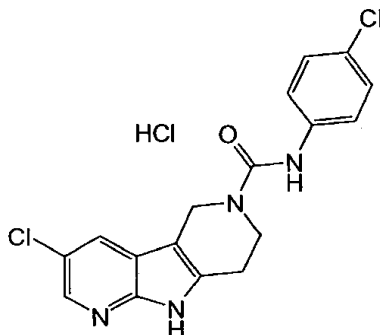


- 15 Sal de 4-(Ciano-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro (28)

El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 4-cianofenilo (34 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 28 (60 mg, 64% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 353, observado = 353).

25

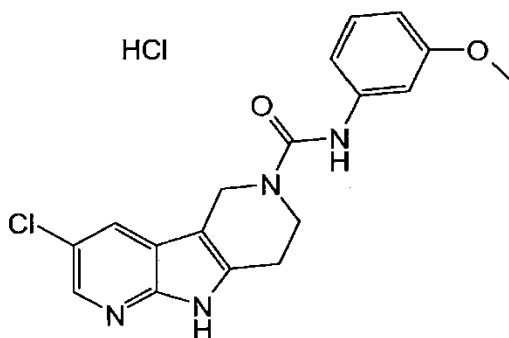
Ejemplo 29



Sal de (4-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocloreuro (29)

- 5 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 4-clorofenilo (0,03 ml, 0,26 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 29 (54 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 362, observado = 362).

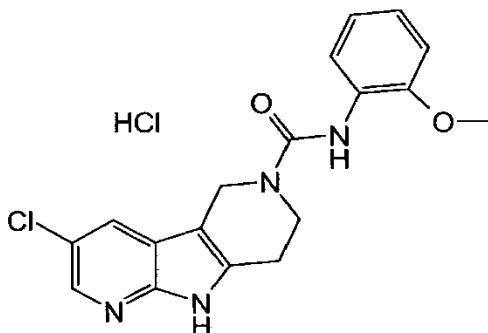
Ejemplo 30



- 15 Sal de (3-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocloreuro (30)

- 20 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 3-metoxifenilo (0,03 ml, 0,24 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 30 (28 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 357, observado = 357).

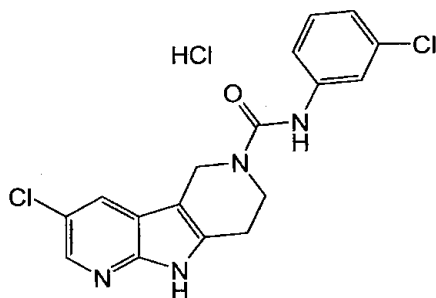
Ejemplo 31



Sal de (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro (31)

5 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 2-metoxifenilo (0,03 ml, 0,24 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 31 (32 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 357, observado = 357).

10 Ejemplo 32

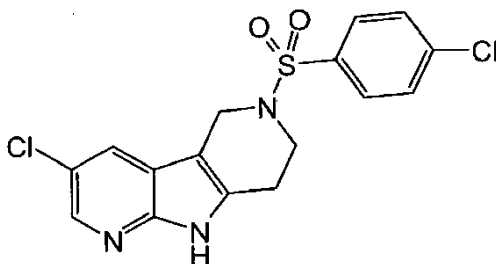


Sal de (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro (32)

15 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 3-clorofenilo (0,03 ml, 0,26 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (1 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró, y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 32 (54 mg, 56% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 361, observado = 361).

20

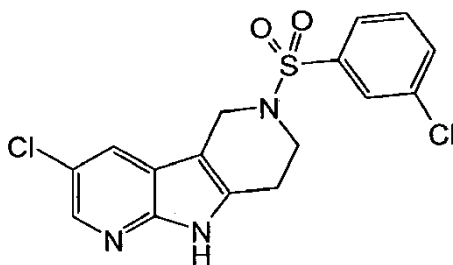
Ejemplo 33



3-Cloro-6-(4-cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (33)

25 Se añadió cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (56 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 33 (92 mg, 99% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 382, observado = 382).

Ejemplo 34



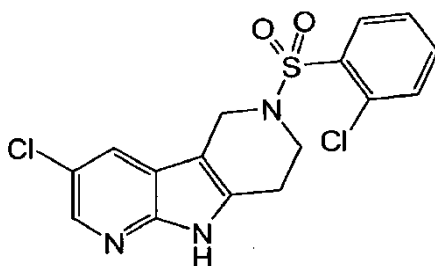
30

3-Cloro-6-(2-cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (34)

Se añadió cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (56 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 34 (34 mg, 37% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 382, observado = 382).

5

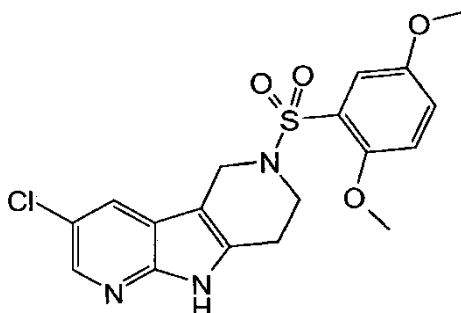
Ejemplo 35



2-Cloro-6-(3-cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (35)

Se añadió cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (56 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 35 (86 mg, 96% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 382, observado = 382).

15 Ejemplo 36

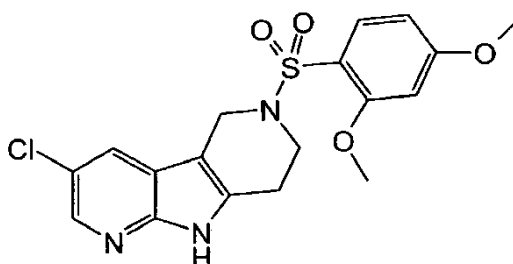


3-Cloro-6-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (36)

Se añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (63 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 36 (94 mg, 96% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 408, observado = 408).

20

Ejemplo 37

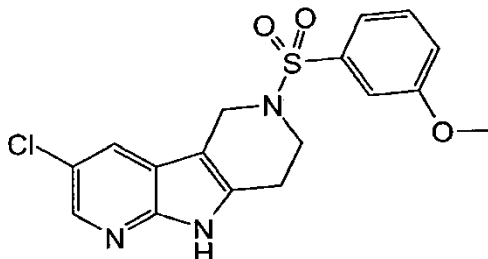


25 3-Cloro-6-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (37)

Se añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (63 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó

con vacío para proporcionar el compuesto 37 (69 mg, 70% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 408, observado = 408).

Ejemplo 38

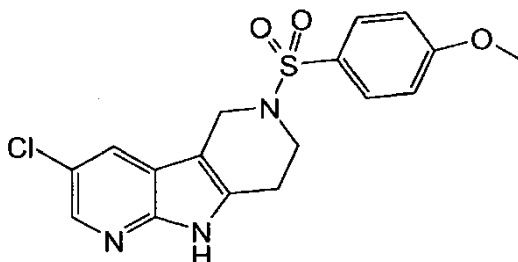


5 3-Cloro-6-(3-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (38)

Se añadió cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (0,04 ml, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 38 (50 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 379, observado = 379).

10

Ejemplo 39

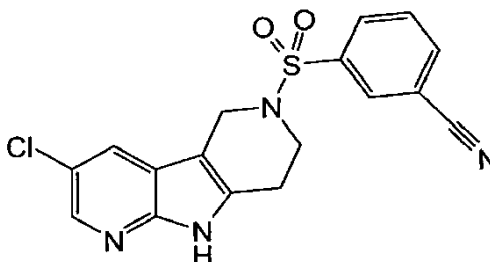


3-Cloro-6-(4-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (39)

Se añadió cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (0,04 ml, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 39 (61 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 379, observado = 379).

15

Ejemplo 40



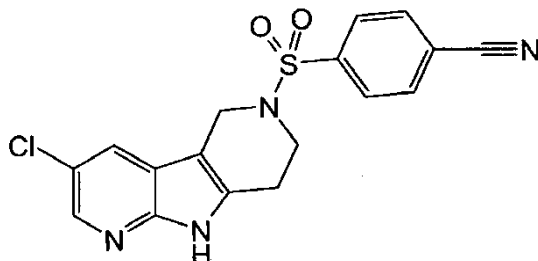
3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-sulfonyl)-benzonitrilo (40)

Se añadió cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (53 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 40 (68 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 373, observado = 373).

25

20

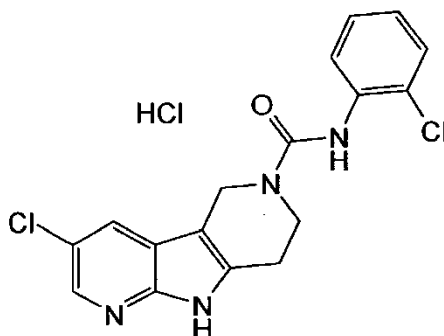
Ejemplo 41



4-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-sulfonyl)-benzonitrilo (41)

- 5 Se añadió cloruro de 4-cianobencenosulfonylo (53 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (2 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 41 (55 mg, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 373, observado = 373).

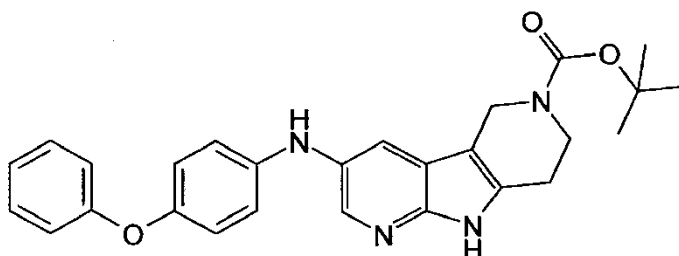
Ejemplo 42



- 10 Sal de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocloreuro (42)

- 15 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (50 mg, 0,24 mmol), y DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió gota a gota isocianato de 2-clorofenilo (0,03 ml, 0,26 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, y se convirtió en la sal de HCl por disolución del material bruto en MeOH (2 ml) y adición de HCl/éter 1 M (2 equiv). La disolución resultante se refrigeró durante la noche. Se añadió éter adicional para dirigir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró y se secó con vacío para proporcionar el compuesto 42 (52 mg, 55% de rendimiento). LC-MS (M+H = 361, observado = 361).

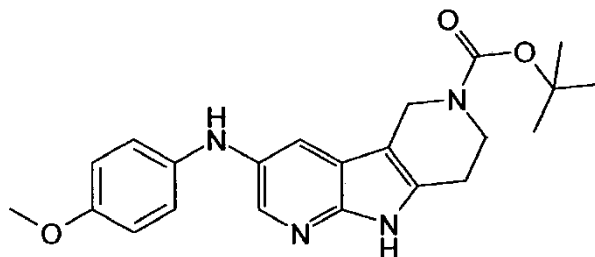
20 Ejemplo 43



Éster de terc-butilo del ácido 3-(4-fenoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (43)

- 25 El éster de terc-butilo del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), 4-fenoxianilina (120 mg, 0,65 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol), X-Phos (12 mg, 0,03 mmol), y KOH (0,03 ml, 0,97 mmol) se suspendieron en alcohol terc-amílico (2 ml), y se agitaron durante la noche a 95°C. La mezcla bruta se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0 a 100% para proporcionar el compuesto 43 (39 mg, 26% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 457, observado = 457).

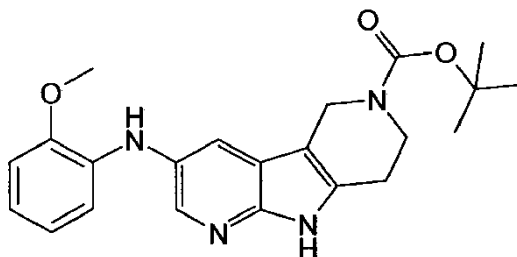
Ejemplo 44



Éster de terc-butilo del ácido 3-(4-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (44)

5 El éster terc-butílico del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), p-anisidina (48 mg, 0,39 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol), X-Phos (12 mg, 0,03 mmol), y KOH (0,03 ml, 0,97 mmol) se suspendieron en alcohol terc-amílico (2 ml), y se agitaron durante la noche a 95°C. La mezcla bruta se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0 a 100% para proporcionar el compuesto 44 (16 mg, 13% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. LC-MS (M+H = 395, observado = 395).

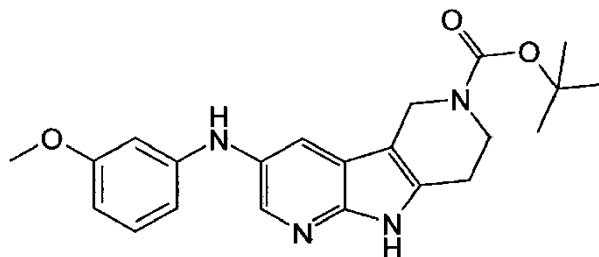
10 Ejemplo 45



Éster de terc-butilo del ácido 3-(2-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (45)

15 El éster terc-butílico del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), o-anisidina (48 mg, 0,39 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol), X-Phos (12 mg, 0,03 mmol), y KOH (0,03 ml, 0,97 mmol) se suspendieron en alcohol terc-amílico (2 ml), y se agitaron durante la noche a 95°C. La mezcla bruta se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0 a 100% para proporcionar el compuesto 45 (9 mg, 7% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. LC-MS (M+H = 395, observado = 395).

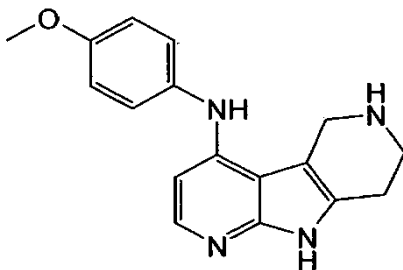
Ejemplo 46



20 Éster de terc-butilo del ácido 3-(3-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (46)

25 El éster terc-butílico del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), m-anisidina (0,04 ml, 0,39 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol), X-Phos (12 mg, 0,03 mmol), y KOH (0,03 ml, 0,97 mmol) se suspendieron en alcohol terc-amílico (2 ml), y se agitaron durante la noche a 95°C. La mezcla bruta se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos de 0 a 100% para proporcionar el compuesto 46 (6 mg, 5% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. LC-MS (M+H = 395, observado = 395).

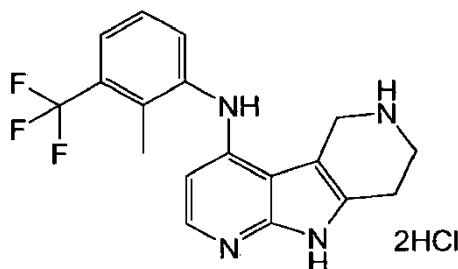
Ejemplo 47



(4-Metoxi-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (47)

5 El éster terc-butílico del ácido 4-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), p-anisidina (80 mg, 0,65 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mg, 0,01 mmol), X-Phos (12 mg, 0,03 mmol), y KOH (55 mg, 0,97 mmol) se suspendieron en alcohol terc-amílico (2 ml), y se agitaron durante la noche a 95 °C. El producto bruto se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 47 (3 mg, 3% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 295, observado = 295).

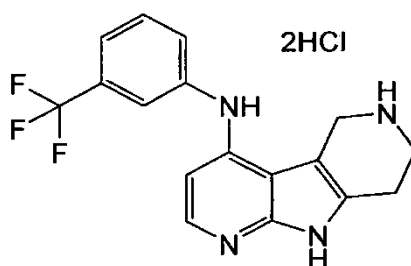
Ejemplo 48



10 Sal de (2-Metil-3-trifluorometil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (48)

15 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol • bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 2-metil-3-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 48 (109 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

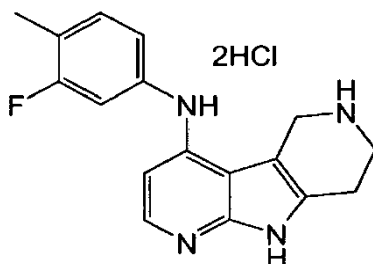
Ejemplo 49



20 Sal de (6,7,8,9-Tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-(3-trifluorometilfenil)-amina • bishidrocloruro (49)

25 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol • bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,11 ml, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 49 (18 mg, 6% de rendimiento) en forma de un sólido gris. LC-MS (M+H = 333, observado = 333).

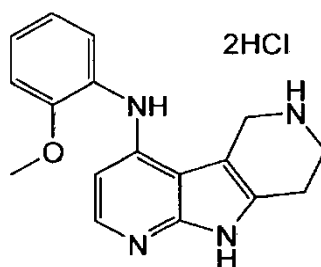
Ejemplo 50



Sal de (3-Fluoro-4-metil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (50)

5 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol•bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 3-fluoro-4-metilanilina (0,10 ml, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 50 (6 mg, 2% de rendimiento) en forma de un sólido gris. LC-MS (M+H = 297, observado = 297).

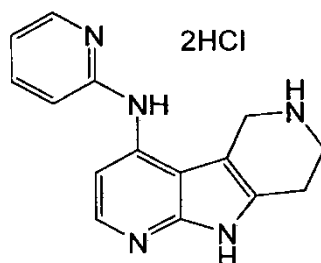
Ejemplo 51



Sal de (2-Metoxi-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (51)

15 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol•bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), o-anisidina (0,10 ml, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 51 (20 mg, 8% de rendimiento) en forma de un sólido gris. LC-MS (M+H = 295, observado = 295).

Ejemplo 52

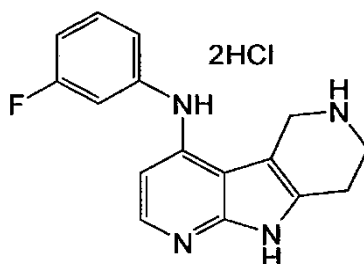


Sal de Piridin-2-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (52)

25 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol•bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 2-aminopiridina (81 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 52 (32 mg, 13% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LC-MS (M+H = 266, observado = 266).

30

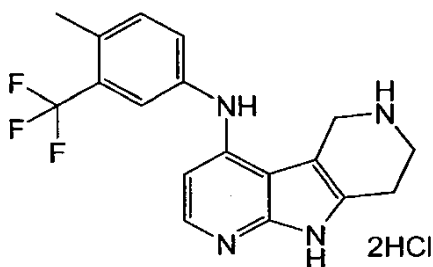
Ejemplo 53



Sal de (3-Fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (53)

5 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol• bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 3-fluoroanilina (0,08 ml, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 53 (41 mg, 16% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 282, observado = 282).

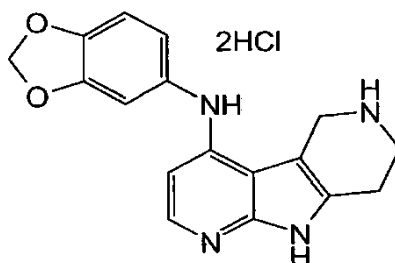
Ejemplo 54



Sal de (4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (54)

15 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol• bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 3-(trifluorometil)-4-metilanilina (0,12 ml, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 54 (31 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido gris. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

Ejemplo 55

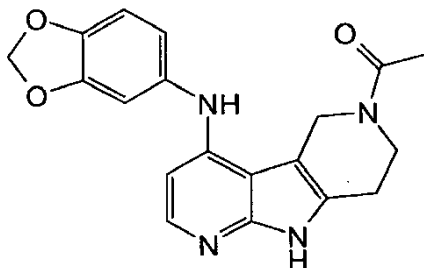


Sal de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro (55)

25 El 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol• bishidrocloruro (200 mg, 0,71 mmol), 3,4-(metilendioxi)anilina (117 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0,04 mmol), X-Phos (34 mg, 0,07 mmol), y KOH (240 mg, 4,28 mmol) se suspendieron en terc-butanol (3 ml), y se agitaron durante la noche a 100°C. La reacción se concentró y la mezcla de reacción se suspendió en DMSO (1 ml) y H₂O (15 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 2 M en éter (3 equiv). Se añadió gota a gota éter (10 ml) a la disolución para inducir la formación de precipitado. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 54 (33 mg, 12% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LC-MS (M+H = 309, observado = 309).

30

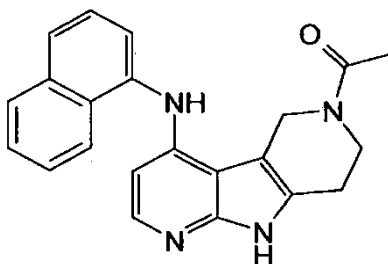
Ejemplo 56



1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (56)

5 La Benzo[1,3]dioxol-5-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (50 mg, 0,16 mmol), anhídrido acético (18 μ l, 0,19 mmol), y trietilamina (67 μ l, 0,49 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 56 (25 mg, 44% de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC-MS (M+H = 351, observado = 351).

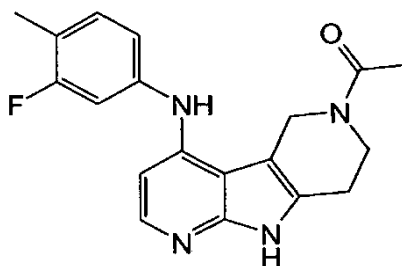
10 Ejemplo 57



1-[4-(Naftalen-1-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (57)

15 La naftalen-1-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (40 mg, 0,13 mmol), anhídrido acético (12 μ l, 0,13 mmol), y trietilamina (53 μ l, 0,38 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió directamente a una columna Biotage. El producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 57 (10 mg, 22% de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC-MS (M+H = 357, observado = 357).

Ejemplo 58

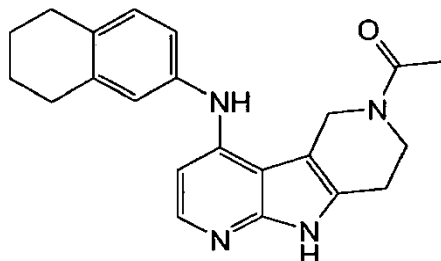


20

1-[4-(3-Fluoro-4-metil-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (58)

25 La (3-Fluoro-4-metil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (50 mg, 0,17 mmol), anhídrido acético (17 μ l, 0,17 mmol), y trietilamina (70 μ l, 0,51 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 58 (9 mg, 14% de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC-MS (M+H = 339, observado = 339).

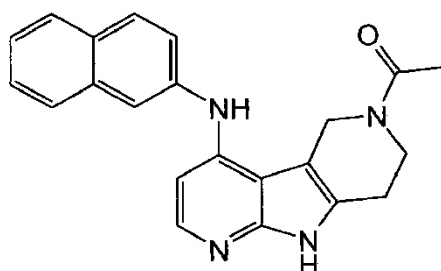
Ejemplo 59



1-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (59)

5 La (6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amina (75 mg, 0,24 mmol), anhídrido acético (25 μ l, 0,24 mmol), y trietilamina (98 μ l, 0,71 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 59 (22 mg, 26% de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC-MS (M+H = 361, observado = 361).

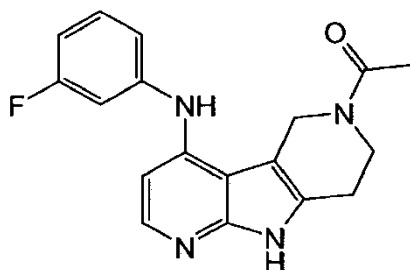
Ejemplo 60



1-[4-(Naftalen-2-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (60)

15 La naftalen-2-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (79 mg, 0,25 mmol), anhídrido acético (25 μ l, 0,25 mmol), y trietilamina (104 μ l, 0,75 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 60 (24 mg, 26% de rendimiento) en forma de un polvo marrón claro. LC-MS (M+H = 357, observado = 357).

Ejemplo 61

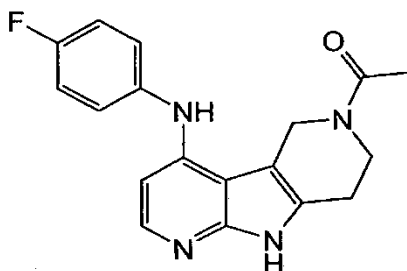


1-[4-(3-Fluoro-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (61)

25 La (3-Fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (15 mg, 0,05 mmol), anhídrido acético (53 μ l, 0,05 mmol), y trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 61 (3 mg, 15% de rendimiento) en forma de un residuo aceitoso. LC-MS (M+H = 325, observado = 325).

30

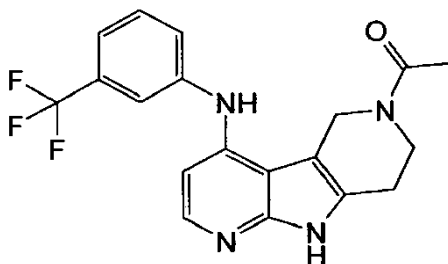
Ejemplo 62



1-[4-(4-Fluoro-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido [2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (62)

5 La (4-fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (45 mg, 0,16 mmol), anhídrido acético (16 μ l, 0,16 mmol), y trietilamina (66 μ l, 0,48 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 62 (7 mg, 13% de rendimiento) en forma de un residuo aceitoso. LC-MS (M+H = 325, observado = 325).

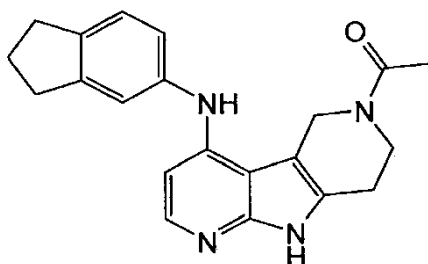
10 Ejemplo 63



1-[4-(3-Trifluorometil-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (63)

15 La (6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-(3-trifluorometilfenil)-amina (40 mg, 0,12 mmol), anhídrido acético (12 μ l, 0,12 mmol), y trietilamina (50 μ l, 0,36 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 63 (7 mg, 16% de rendimiento) en forma de un residuo aceitoso. LC-MS (M+H = 375, observado = 375).

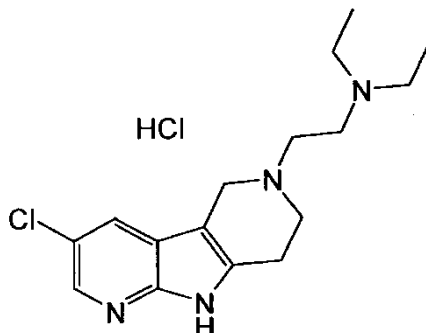
20 Ejemplo 64



1-[4-(Indan-5-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona (64)

25 La indan-5-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (75 mg, 0,25 mmol), anhídrido acético (25 μ l, 0,25 mmol), y trietilamina (102 μ l, 0,74 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O, y el material resultante se filtró a través de una columna Extrelut. La columna Extrelut se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por Biotage eluyendo con un gradiente MeOH en DCM de 0 a 10%. La liofilización del producto purificado proporcionó el compuesto 64 (21 mg, 25% de rendimiento) en forma de un residuo aceitoso. LC-MS (M+H = 347, observado = 347).

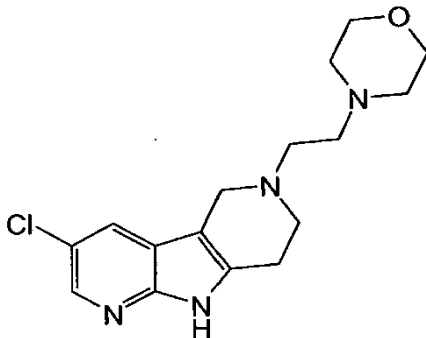
Ejemplo 65



Sal de [2-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-etil]-dietilamina • hidroclicuro (65)

5 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), hidroclicuro del cloruro de 2-dietilaminoetil (91 mg, 0,53 mmol), K_2CO_3 (0,08 ml, 1,44 mmol), y NaI (0,02 ml, 0,53 mmol;) se suspendieron en DMF (2 ml), y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se diluyó con H_2O , y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se convirtió en la sal de HCl por disolución en MeOH y adición gota a gota de HCl 2 M en éter (2 equiv). El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto 65 (54 mg, 37% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LC-MS (M+H = 307, observado = 307).

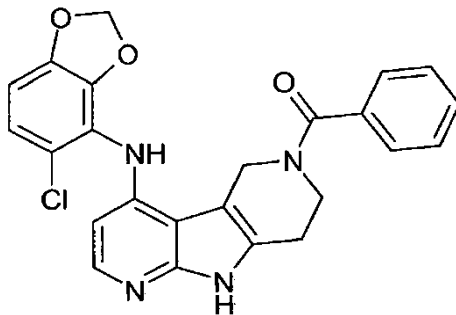
Ejemplo 66



3-Cloro-6-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (66)

15 El 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (100 mg, 0,48 mmol), hidroclicuro de la 4-(2-cloroetil)morfolina (99 mg, 0,53 mmol), K_2CO_3 (0,08 ml, 1,44 mmol), y NaI (0,02 ml; 0,53 mmol) se suspendieron en DMF (2 ml). La disolución de la reacción se diluyó con H_2O , y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto 66 (66 mg, 43% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LC-MS (M+H = 321, observado = 321).

Ejemplo 67



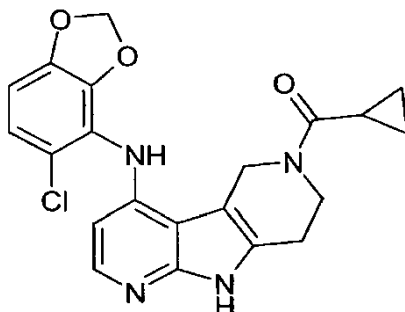
20

[4-5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il-amino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-fenil-metanona (67)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (100 mg, 0,29 mmol) y DIEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,03 ml, 0,35 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La

disolución de la reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 67 (13 mg, 10% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 447, observado = 447).

Ejemplo 68



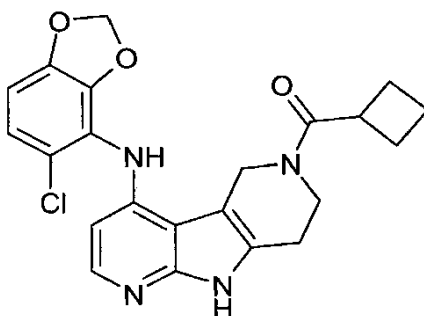
5

[4-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclopropil-metanona (68)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (100 mg, 0,29 mmol) y DIEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,03 ml, 0,35 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 68 (42 mg, 35% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 411, observado = 411).

10

Ejemplo 69

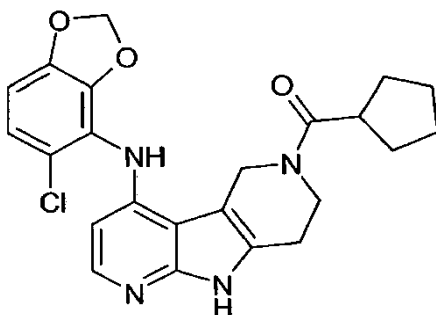


15 [4-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclobutil-metanona (69)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (100 mg, 0,29 mmol) y DIEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,04 ml, 0,35 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 69 (37 mg, 30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 425, observado = 425).

20

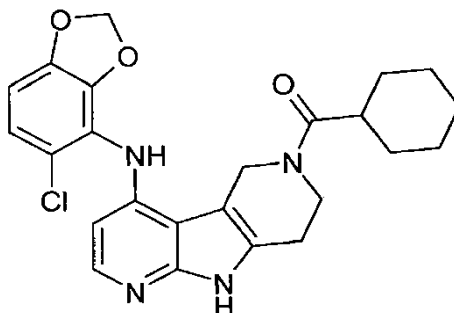
Ejemplo 70



[4-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclopentil-metanona (70)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (100 mg, 0,29 mmol) y DIEA (0,15 ml, 0,88 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,04 ml, 0,35 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 70 (43 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 439, observado = 439).

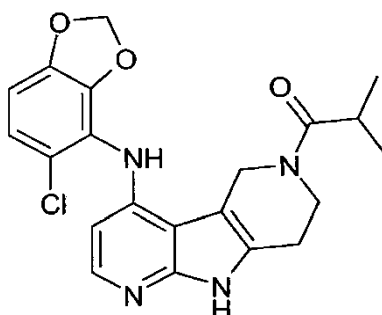
Ejemplo 71



[4-(5-Chloro-benz[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclohexil-metanona (71)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (75 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,66 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,04 ml, 0,26 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 71 (43 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 453, observado = 453).

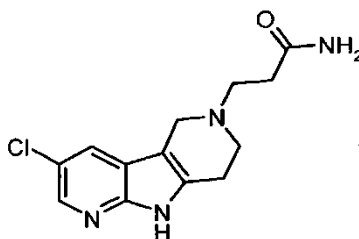
Ejemplo 72



1-[4-(5-Chloro-benz[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-2-metil-propan-1-ona (72)

La (5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina (75 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,66 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (0,03 ml, 0,26 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró. El material bruto se disolvió en DMSO (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó directamente por prep-LC-MS para proporcionar el compuesto 72 (14 mg, 15% de rendimiento) en forma de un sólido blanco esponjoso. LC-MS (M+H = 413, observado = 413).

Ejemplo 73



Síntesis de: 3-(3-Chloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-propionamida

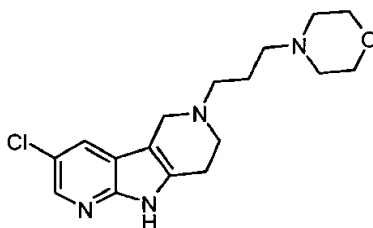
Compuesto intermedio 73.1: 3-Chloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

A una disolución del éster terc-butílico del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (1,00 g; 3,25 mmol) en metanol (50 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (16,3 ml; 2 M; 32,5 mmol) en éter dietílico. La solución amarilla se agitó a 25°C durante 3 días y se formó lentamente un precipitado de color beige. Se añadió éter (50 ml) y la suspensión de color beige se agitó durante 15 min. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar la sal de hidrocloreto del compuesto intermedio 1.1 (992 mg, 98%) en forma de un sólido de color beige (HPLC: 99,9%, RT: 1,18 min). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,99 (s ancho, 1H), 9,68 (s ancho, 2H), 8,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,26 (s ancho, 2H), 3,45 (q ancho, J = 5,9 Hz, 2H), 3,05 (t ancho, J = 5,9 Hz, 2H); MS (m/z) 208 [M + H]⁺ (³⁵Cl).

Ejemplo 73: 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-propionamida

A una suspensión del compuesto intermedio 1.1 (100 mg; 0,36 mmol) y 3-cloropropionamida (42,2 mg; 0,39 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadió carbonato potásico (148 mg; 1,07 mmol) y yoduro sódico (59 mg; 0,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C de temperatura durante 3 días y se concentró con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna Biotage KP-NH con un sistema Isolera, usando diclorometano y metanol como eluyentes para dar el compuesto del título (59 mg, 59%) en forma de un sólido blanco (HPLC: 91%, RT: 0,54 min). RMN ¹H (DMSO-d₆, rotámetros) δ 11,58 (s ancho, 1H, rotámetro mayoritario), 11,52 (s ancho, 1H, rotámetro minoritario), 8,06 (dd, J = 4,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz), 7,40 (s ancho, 1H), 6,80 (s ancho, 1H), 3,81 (s ancho, 2H, rotámetro minoritario), 3,56 (s ancho, 2H, rotámetro mayoritario), 3,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H, rotámetro minoritario), 2,78 (s, 3H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H, rotámetro minoritario), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H, rotámetro mayoritario), 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H, rotámetro mayoritario); la relación de rotámetros es -57:43 a 20 °C; MS (m/z) 279 [M + H]⁺ (³⁵Cl).

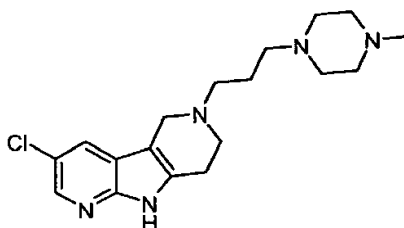
Ejemplo 74



Síntesis de: 3-Cloro-6-(3-morfolin-4-il-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

El compuesto del título se obtuvo con 53% de rendimiento a partir del compuesto intermedio 1.1 y 4-(3-cloropropil)morfolina siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 (HPLC: 91%, RT: 2,18 min). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,56 (s ancho, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,77 (s, 4H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,37-2,29 (m, 6H), 1,69 (quint., J = 7,1 Hz, 2H); MS (m/z) 235 [M + H]⁺ (³⁵Cl).

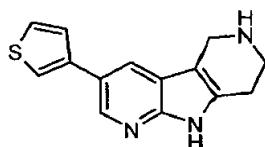
Ejemplo 75



Síntesis de: 3-Cloro-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

El compuesto del título se obtuvo con 58% de rendimiento a partir del compuesto intermedio 1.1 y dihidrocloreto de la 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperazina siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1 (HPLC: 93%, RT: 2,25 min). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,56 (s ancho, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,77 (s, 4H), 2,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,55-2,50 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,68 (quint., J = 7,0 Hz, 2H); MS (m/z) 248 [M + H]⁺ (³⁵Cl).

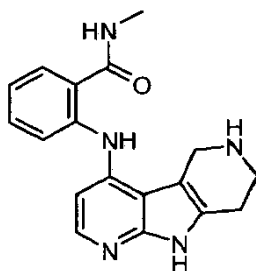
Ejemplo 76



Síntesis de: 3-Tiofen-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

Una suspensión del compuesto intermedio 1.1 (50 mg; 0,18 mmol), ácido 3-tienilorónico (46 mg; 0,36 mmol), acetato de paladio(II) (2 mg; 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (11 mg; 0,03 mmol) y carbonato potásico (99 mg; 0,71 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se pusieron en un tubo de microondas. El tubo se cerró herméticamente y la suspensión amarilla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna Biotage KP-NH con un sistema Isolera, usando diclorometano y metanol como eluyentes para dar el compuesto del título (76 mg, 88%) en forma de un sólido blanco (HPLC: 99%, RT: 2,39 min). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,78 (s ancho, 1H), 9,13 (s ancho, 2H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,1, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,53 (q ancho, J = 5,5 Hz, 2H), 3,04 (t ancho, J = 5,7 Hz, 2H); MS (m/z) 256 [M + H]⁺.

Ejemplo 77



Síntesis de: N-Metil-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-benzamida

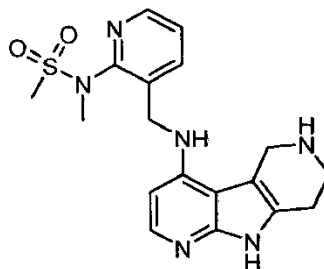
Compuesto intermedio 77.1: 4-Cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

A una disolución del éster terc-butílico del ácido 4-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico (1,00 g; 3,25 mmol) en metanol (50 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (16,25 ml; 2,00 M; 32,49 mmol) en éter dietílico. La disolución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se formó lentamente un precipitado de color beige. Se añadió éter (50 ml) y la suspensión amarilla se agitó durante 15 min. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto intermedio 5.1 (877 mg, 96%) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,21 (s ancho, 1H), 9,73 (s ancho, 2H), 8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (s ancho, 2H), 3,46 (q ancho, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 (t ancho, J = 5,9 Hz, 2H); MS (m/z) 208 [M + H]⁺ (³⁵Cl).

Ejemplo 77: N-Metil-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-benzamida

A una suspensión del compuesto intermedio 5.1 (100 mg; 0,36 mmol), 2-amino-N-metilbenzamida (64 mg; 0,43 mmol), acetato de paladio(II) (4 mg; 0,02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (26 mg; 0,05 mmol), e hidróxido potásico (80 mg; 1,43 mmol) en terc-butanol (2 ml) en un tubo de microondas. El tubo se cerró herméticamente y la suspensión amarilla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en una columna Biotage KP-NH con un sistema Isolera, usando diclorometano y amoníaco al 1% en metanol como eluyentes para dar el compuesto del título (34 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo (HPLC: 93%, RT: 3,97 min). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,13 (s ancho, 1H), 10,17 (s ancho, 1H), 8,66 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,99 (t ancho, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,63 (t ancho, J = 5,1 Hz, 2H); MS (m/z) 322 [M + H]⁺.

Ejemplo 78



Síntesis de: N-Metil-N-{3-[(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-metil]-piridin-2-il}-metanosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo con 7% de rendimiento a partir del compuesto intermedio 5.1 y N-(3-aminometil-piridin-2-il)-N-metil-metanosulfonamida siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 5 (HPLC: 99%, RT: 2,13

min). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,39 (s ancho, 1 H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,50 (q ancho, J = 5,1 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,63 (t ancho, J = 5,1 Hz, 2H); MS (m/z) 387 [M + H] $^+$.

5 VII. Datos biológicos:

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se determinó por ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combinó con un compuesto de acuerdo con la invención en diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que era suficiente para permitir que los agentes activos indujeran la muerte celular o inhibieran la migración, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El ensayo in vitro se llevó a cabo usando células cultivadas de una muestra de biopsia. Después se contaron las células viables que quedaban después del tratamiento.

Ensayos

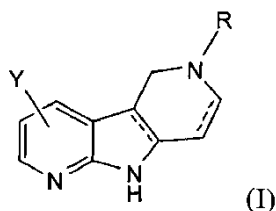
Los compuestos de fórmula I descritos en los ejemplos se ensayaron por los ensayos dados a continuación y se encontró que tenían actividad inhibidora de quinasa. Otros ensayos se conocen de la bibliografía y los puede llevar a cabo fácilmente un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Número de Ejemplo	Src CI50 (nM)*
15	"++"
58	
61	
62	
64	
67	"+"
69	"+"
70	"+"
71	"+"
68	"+"

- donde "+" = 101-1.000 nM
- "++" = 11-100 nM
- "+++" = 1-10 nM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



5 en la que

R es H; halógeno; CN; NO₂; alquilo C₁-C₆; CF₃; arilo; heteroarilo; aralquilo; alcarilo; heteroalquilo; carbociclo; C(=O)OR'; alquil-C(=O)-; aril-C(=O)-; -C(=O)arilo; -C(=O)heteroarilo; -C(=O)NH-arilo; -C(=O)NH-heteroarilo; aril-C(=O)-; heteroaril-C(=O); OR'; R'-SO₂-; SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-;

10 R'-alquilo-; R'-C(=O); o NR'R'; aril-NH-C(=O)-; aril- C(=O)-; OR'; R'-SO₂-; SO₂-R'; SR'; R'-NH-C(=O)-; alquil-O-C(=O)-; R'-alquilo-; R'-C(=O); o NR'R';

R' es H; O; S; CONH₂; alquilo; halogenoalquilo; alquilhalógeno; halogenoarilo; halogenoheteroarilo, cicloalquilo; arilo; heteroarilo; heteroalquilo; o heteroarilo;

15 Y es halógeno; arilo; heteroarilo; NH-heteroarilo; NH-arilo; aril-C(=O)-NH-NH-arilo-; aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; -heteroaril-C(=O)-NH-NH-arilo; -heteroaril-C(=O)NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; aril-alquil-NH-; heteroaril-alquil-NH; aril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-aril-NH; heteroaril-C(=O)-NH-heteroaril-NH; aril-C(=O)-NH-heteroaril-NH; alquil-NH-SO₂-; R'-NH-; R'-OR'-NH-; NR'R'-alquilo-; o R'-alquilo-;

----- indica la presencia o ausencia de un doble enlace;

20 el arilo, heteroarilo, heteroalquilo o cicloalquilo opcionalmente pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden ser una estructura de anillos mono, bi o tricíclica en cualquier combinación de anillos de arilo, heteroarilo, heteroalquilo y/o cicloalquilo;

con la condición de que el compuesto no es el 6-aza-2,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol;

y uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R es metanona e Y se selecciona del grupo que consiste en halógeno; arilo; heteroarilo; NH-arilo; -aril-C(=O)-NH-NH-arilo; -aril-C(=O)-NH-; heteroaril-C(=O)NH; -heteroaril-C(=O)-NH-NH-arilo; -heteroaril-C(=O)NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-NH-heteroarilo; -aril-C(=O)-NH-; -heteroaril-C(=O)NH; aril-alquil-NH-; heteroaril-alquil-NH; aril-C(=O)-NH-aril-NH-; heteroaril-C(=O)-NH-aril-NH; heteroaril-C(=O)-NH-heteroaril-NH; aril-C(=O)-NH-heteroaril-NH; alquil-NH-SO₂-; R'-NH-; R'-O-R'-NH-; NR'R'-alquilo-; y R'-alquilo-.

30 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde

a) Y es aril-C(=O)-NH-aril-NH- y arilo es fenilo, o

b) Y es R'-NH.

4. El compuesto de la reivindicación 3, variante (b) en donde R' es halogenoheteroarilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R es cicloalquilmetanona e Y es R'-NH-.

35 6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde

a) R es ciclobutilmetanona e Y es 5-cloro-benzo-dioxolil-4-amino, o

b) R es ciclohexilmetanona e Y es 5-cloro-benzo-dioxolil-4-ilamino.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

a) R es R'-SO₂- e Y es R'-NH, o

40 b) R es 3-clorobencenosulfonilo e Y es fenilamina.

8. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- N-[4-(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(6-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-fenil]-benzamida;
- Fenil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina;
- Bencil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina;
- 5 (4-Fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina;
- 4-(4-Fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- (4-Fluoro-fenil)-(4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona;
- 1-(4-Fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-etanona;
- (3-Cloro-fenil)-(4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona;
- 10 (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-fenilamino-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico;
- [6-(3-Cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il]-fenil-amina;
- N-{4-[6-(3-Cloro-benzoil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino]-fenil}-benzamida;
- N-Metil-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-bencenosulfonamida;
- 4-(6-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida;
- 15 1-[4-(5-Cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-ilmetil)-benzocitrilo;
- 3-Cloro-6-(3-metoxi-bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- Sal de (4-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocioruro;
- Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-fenil-metanona • hidrocioruro;
- 20 Sal de (2-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocioruro;
- Sal de (3-Cloro-fenil)-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-metanona • hidrocioruro;
- Sal de 4-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carbonil)-benzocitrilo • hidrocioruro;
- Sal de 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carbonil)-benzocitrilo • hidrocioruro;
- Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(2-metoxi-fenil)-metanona • hidrocioruro;
- 25 Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona • hidrocioruro;
- Sal de (3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-(4-metoxi-fenil)-metanona • hidrocioruro;
- Sal de (4-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- 30 Sal de (4-Ciano-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- Sal de (4-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- Sal de (3-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- 35 Sal de (2-Metoxi-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- Sal de (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico • hidrocioruro;
- 3-Cloro-6-(4-Cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;

- 3-Cloro-6-(2-Cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 2-Cloro-6-(3-Cloro-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 3-Cloro-6-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 3-Cloro-6-(2,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 5 3-Cloro-6-(3-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 3-Cloro-6-(4-metoxi-bencenosulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-sulfonil)-benzocitrilo;
- 4-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-sulfonil)-benzocitrilo;
- 10 Sal de (2-Cloro-fenil)-amida del ácido 3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico •
hidrocloruro;
- Éster terc-butílico del ácido 3-(4-fenoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico;
- Éster terc-butílico del ácido 3-(4-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico;
- Éster terc-butílico del ácido 3-(2-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico;
- Éster terc-butílico del ácido 3-(3-metoxi-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-carboxílico;
- 15 (4-Metoxi-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina;
- Sal de (2-Metil-3-trifluorometil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de (6,7,8,9-Tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de (3-Fluoro-4-metil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de (2-Metoxi-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- 20 Sal de Piridin-2-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de (3-Fluoro-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de (4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- Sal de Benzo[1,3]dioxol-5-il-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-il)-amina • bishidrocloruro;
- 1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 25 1-[4-(Naftalen-1-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(3-Fluoro-4-metil-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(Naftalen-2-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(3-Fluoro-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 30 1-[4-(4-Fluoro-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(3-Trifluorometil-fenilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- 1-[4-(Indan-5-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-etanona;
- Sal de [2-(3-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-etil]-dietil-amina • hidrocloruro;
- 3-cloro-6-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
- 35 [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-fenil-metanona;
- [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-fenil-metanona;
- [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclopropil-metanona;

- [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclobutil-metanona;
 [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclopentil-metanona;
 [4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-ciclohexil-metanona;
 1-[4-(5-cloro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il]-2-metil-propan-1-ona;
- 5 3-(3-Cloro-5,7,8,9-tetrahidro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-6-il)-propionamida;
 3-cloro-6-(3-morfolin-4-il-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
 3-cloro-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol;
 3-Tiofen-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol; y
 N-Metil-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-4-ilamino)-benzamida.
- 10 9. Una composición farmacéutica o medicamento que comprende un compuesto de una o más de las reivindicaciones 1-8 o uno de sus solvatos, sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, o cualquier mezcla de los mismos, y un vehículo, excipiente, adyuvante y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, infarto de miocardio, osteoporosis, accidente cerebrovascular e inflamación.
- 15 11. El compuesto para usar según la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma, leucemia, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata, linfoma, neuroblastoma, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer cerebral y cáncer de pulmón.
12. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8 y/o una de sus sales, solvatos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente
 20 aceptables, y al menos un agente activo medicamentoso adicional.
13. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I en la reivindicación 1, que comprende
- (a) hacer reaccionar un 4-cloro-dipiridil-pirrol y una amina secundaria en presencia de X-Phos, Pd(OAc)₂, KOH y t-BuOH para proporcionar un 4-(amino disustituido)dipiridil-pirrol como un compuesto intermedio; y
- (b) hacer reaccionar el compuesto intermedio de la etapa (a) con R-X para dar el compuesto del producto final.
- 25 14. Un kit que consiste en envases separados de:
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de una o más de las reivindicaciones 1-8, o uno de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un segundo principio activo medicamentoso.