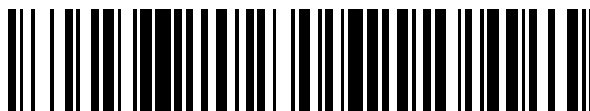


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 256**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2012 PCT/EP2012/004543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13075785**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2012 E 12780423 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2794602**

54 Título: **Derivados de 3-cianaril-1H-pirrolol[2,3-b]piridina**

30 Prioridad:

**22.11.2011 DE 102011119127**

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

**28.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
HOELZEMANN, GUENTER;  
EGGENWEILER, HANS-MICHAEL y  
CZODROWSKI, PAUL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 661 256 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-cianaril-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Antecedentes de la invención

5 El objeto de la invención es hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en especial aquellos que pueden utilizarse para la producción de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a compuestos de piridina, que están en condiciones de inhibir una o varias quinasas. Los compuestos se usan en el tratamiento de una pluralidad de trastornos, entre ellos cáncer, shock séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (Primary Open Angle Glaucoma - POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamaciones crónicas y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

15 La presente invención se refiere a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de los receptores de quinasa desempeñan un papel, y además a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, como también a la utilización de los compuestos para el tratamiento de las enfermedades condicionadas por las quinasas. Dado que las proteína quinasas regulan prácticamente cada proceso celular, entre ellos el metabolismo, la proliferación de las células, la diferenciación de las células y la supervivencia de las células representan una diana atractiva para intervenciones terapéuticas en diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis, en los que las proteína quinasas desempeñan un papel clave, son procesos celulares que acompañan a numerosos estados patológicos tales como cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y con ello enfermedades relacionadas, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor, sin limitarse a ellos.

20

La presente invención se refiere en especial a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de las señales de TBK1 e IKKε desempeña un papel.

25 Uno de los mecanismos principales mediante los cuales se implementa la regulación de las células, es a través de la transducción de las señales extracelulares sobre la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en las células. La fosforilación de las proteínas representa un desarrollo por medio del que las señales intramoleculares se propagan de molécula a molécula, lo que finalmente da como resultado una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales presentan una regulación elevada y frecuentemente se superponen, como se desprende de la presencia de muchas proteína quinasas como también fosfatasa. La fosforilación de las proteínas tiene lugar predominantemente en el caso de radicales de serina, treonina o tirosina, por lo que las proteína quinasas se clasifican en base a la especificidad de su lugar de fosforilación, es decir, de la serina treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilación es un proceso de este tipo ampliamente difundido en las células y dado que los fenotipos de las células están expuestos en gran parte a la influencia de la actividad de estas vías, se acepta actualmente que un número de estados patológicos y/o de enfermedades deben atribuirse a una activación anómala o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. Como consecuencia de ello, se presta una considerable atención a la caracterización de estas proteínas y a compuestos que son capaces de modular la actividad de ellas (para un artículo de revisión, véase: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

30

35

40 IKKε y TBK1 son serina/treonina quinasas que presentan elevadas homologías entre sí como también con respecto a otras IκB-quinasas. Ambas quinasas desempeñan un papel integral para el sistema inmune inmanente. Los virus de ARN de doble cadena son reconocidos por los receptores 3 y 4 similares a Toll, como también por las ARN-helicasa RIG-I y MDA-5 y conducen a una activación de la cascada de señal TRIF-TBK1/IKKε-IRF3, lo que conduce a una respuesta de interferón de Tipo I.

45 Boehm et al. describieron en 2007 a IKKε como un novedoso oncogén de cáncer de mama [J.S. Boehm et al., *Cell* 129, 1065-1079, 2007], se investigaron 354 quinasas para establecer su capacidad juntamente con una forma activada de la MAPK Quinasa Mek, para recapitular el fenotipo transformador de Ras. Al respecto, las IKKε fueron identificadas como un oncogén cooperativo. Además de ello, los autores pudieron mostrar que IKKε se encuentra amplificada y sobreexpresada en numerosas líneas de células de tumor de mama y muestras de tumores. La disminución de la expresión génica mediante la interferencia de ARN en las células de cáncer de mama induce una apoptosis e influye sobre la proliferación. Eddy et al. llegaron en 2005 a hallazgos similares, lo que acentúa el significado de IKKε en las enfermedades de cáncer de mama [S. F. Eddy et al., *Cancer Res.* 2005; 65 (24), 11375-11383],

50 En el año 2006 se informó por primera vez acerca de un efecto protumorigénico de TBK1. Korherr et al. identificaron en un screening una biblioteca de genes que comprendía 251000 cADN con tres genes iguales a TRIF, TBK1 e IRF3, que típicamente intervienen en la inmunodefensa innata, como factores proangiogénicos [C. Korherr et al., *PNAS*, 103, 4240-4245, 2006], Chien et al. publicaron en 2006 [Y. Chien et al., *Cell* 127, 157-170, 2006], que las células TBK1-/solamente son transformables de manera impuesta por oncogén Ras, lo que fundamenta una intervención de TBK1

5 durante la transformación mediada por Ras. Además, pudieron demostrar que un knockdown mediado por ARNi desencadena la apoptosis de TBK1 en células MCF-7 y Panc-1. Recientemente Barbie et al. publicaron que TBK1 en numerosas líneas de células de cáncer con K-Ras mutado es de un significado esencial, lo que fundamentaría que una intervención de TBK1 en tumores correspondientes podría tener un significado terapéutico [D. A. Barbie et al., Nature Letters 1-5, 2009].

10 Las enfermedades ocasionadas por las proteína quinasas se caracterizan por una actividad anómala o hiperactividad de tales proteína quinasas. La expresión "actividad anómala" se refiere a uno de los siguientes: (1) la expresión en células que usualmente no expresan estas proteína quinasas (2); una elevada expresión de las quinasas, que conduce a una proliferación celular indeseable, tales como cáncer y/o a una hiperactividad de las proteína quinasas correspondientes. El término "hiperactividad" se refiere a una amplificación de un gen que codifica una determinada proteína quinasa, o la generación de un nivel de actividad con el que puede correlacionar una enfermedad relacionada con la proliferación de células (es decir, al aumentar el nivel de las quinasas aumenta la gravedad de uno o varios síntomas de la enfermedad relacionada con la proliferación de las células). También es posible influir sobre la disponibilidad biológica de una proteína quinasa por intermedio de la presencia o ausencia de un conjunto de proteínas de unión de estas quinasas.

15 IKKε y TBK1 son Ser/Thr quinasas de elevado grado de homología, que por inducción de interferones de Tipo 1 y de otras citoquinas desempeñan un papel determinante en la inmunorrespuesta innata. Estas quinasas se estimulan como respuesta a una infección viral/bacteriana. Para la inmunorrespuesta a infecciones virales y bacterianas forma parte de la unión de antígenos tales como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, el ARN viral de doble cadena (dsARN) en receptores similares a Toll, la subsiguiente activación de la vía de TBK1. TBK1 y IKKs activadas fosforilan IRF3 e IRF7, lo que desencadena la dimerización y translocación nuclear de estos factores de transcripción que regulan el interferón, lo que en última instancia induce una cascada de señales que conducen a una producción de IFN.

20 Recientemente también se han asociado IKKε y TBK1 con cáncer. Se ha comprobado que IKKε opera con MEK activada en la transformación de células humanas. Además, IKKε se amplifica/sobreexpresa frecuentemente en línea de células de cáncer de mama y en tumores procedentes de pacientes. TBK1 se induce en condiciones hipóxicas y se expresa en muchos tumores sólidos en un grado significativo. Además, TBK1 es necesaria para respaldar la transformación de Ras oncogénico, y que la actividad de TBK1 quinasas es elevada en las células transformadas y es indispensable para su supervivencia en cultivo. También se ha comprobado que la emisión de señales de TBK1 y NF-κB en los tumores mutados con KRAS es esencial. TBK1 ha sido identificada como un compañero letal sintético de KRAS oncogénico.

25 Bibliografía:

Y.-H. Ou et al., Molecular Cell 41, 458-470, 2011;

D. A. Barbie et al., Nature, 1-5, 2009.

35 En el documento WO 2011/046970 A1 se describe la utilización de inhibidores de TBK1 y/o de IKKε para el tratamiento de diversas enfermedades tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus Chilblain, vasculopatía retinal y leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM), síndrome metabólico, enfermedades cancerosas.

40 De manera correspondiente, se administran los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos para el tratamiento de cáncer, lo que incluye carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, del páncreas, de la glándula tiroides, de la vejiga urinaria o del colon), mielosis (por ejemplo, leucemia mielocítica) o adenomas (por ejemplo, adenoma de colon vellosos). Además, entre los tumores se incluyen la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, sistema linfático, estómago, carcinoma de cabeza, garganta y pulmones. Entre ellos, se incluyen adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de páncreas y/o carcinoma de mama.

45 Los compuestos son útiles, además, para el tratamiento de debilidad inmune inducida por el HIV-1 (virus de inmunodeficiencia humana tipo I).

50 Como enfermedades hiperproliferativas de tipo canceroso pueden considerarse cáncer de cerebro, cáncer pulmonar, cáncer de epitelio laminar, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemias crónicas y leucemias agudas. En especial, el crecimiento de células de tipo canceroso es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por ello, un objeto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o sustancias activas como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos de acuerdo con la

invención para la producción de un agente farmacéutico destinado al tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente que necesite una administración de este tipo.

5 Se ha comprobado que los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad antiproliferativa. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, reducir la inflamación asociada con la enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplantes o daños neurológicos debidos a la reparación de los tejidos, etc. Los compuestos de la presente son útiles para fines preventivos o terapéuticos. Como se usa en la presente, el término "tratamiento" se utiliza como nombre de referencia tanto para la inhibición de enfermedades como también para el tratamiento de dolencias preexistentes. La inhibición de la proliferación/viabilidad se logra mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo, para inhibir el crecimiento de los tumores. Como alternativa, se utilizan los compuestos para el tratamiento de enfermedades prolongadas mediante la estabilidad o la mejoría de los síntomas clínicos del paciente.

10 El huésped o paciente puede formar parte de cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, en especial seres humanos, roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres, conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para investigaciones experimentales, por cuanto ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

15 La susceptibilidad de una célula determinada en cuanto al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Normalmente, se somete a incubación un cultivo celular con un compuesto de acuerdo con la invención bajos diversas concentraciones durante un intervalo de tiempo, que es suficiente para permitir a los medios activo inducir una muerte celular o inhibir la proliferación de las células, la vitalidad de las células o su liberación, de modo usual entre aproximadamente una hora y una semana. Para los ensayos *in vitro* pueden utilizarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. A continuación se determina la cantidad de células subsistentes después del tratamiento.

20 La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente es suficiente una dosis terapéutica para reducir de manera considerable la población celular indeseada en el tejido diana, manteniéndose la capacidad vital del paciente. Por lo general, se continúa el tratamiento hasta que exista una reducción considerable de, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50% de la carga celular, y se puede continuar hasta que esencialmente ya no puedan detectarse más células indeseadas en el cuerpo.

25 Hay muchas enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias, sin limitarse a éstas. Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de una serie de diversas dolencias, en las que existe una proliferación y/o migración de células de la musculatura lisa y/o de células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, siendo el resultado una irrigación restringida de dicho vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas neoíntimas. Entre las enfermedades oclusivas de los vasos sanguíneos de interés relacionados con trasplantes se incluyen la aterosclerosis, enfermedad de los vasos coronarios después de trasplante, estenosis por trasplante de venas, estenosis por prótesis perianastomótica, reestenosis después de angioplastia, o colocación de stent, y similares.

30 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en determinadas quimioterapias e irradiaciones anticáncer existentes para lograr efectos aditivos o sinérgicos, y/o para restablecer la efectividad de determinadas quimioterapias e irradiaciones anticáncer existentes.

35 El término "método" se refiere a modalidades de trabajo, medios, técnicas y procedimientos para cumplimentar un objetivo determinado, entre ellos, aquellas modalidades de trabajo, medios, técnicas y procedimientos conocidos del experto en la técnica en el campo químico, farmacológico, biológico, bioquímico y médico, o fácilmente desarrollables por el experto en la técnica a partir de modalidades de trabajo, medios, técnicas y procedimientos conocidos, pero sin limitarse a ellos.

40 La expresión "administración", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un método para yuxtaponer un compuesto de la presente invención y una quinasa diana de manera tal que sea posible influir sobre la actividad enzimática de la quinasa directamente, es decir, por interacción con la quinasa propiamente dicha, o indirectamente, es decir por interacción con otra molécula, de la que depende la actividad catalítica de la quinasa. Tal como se la emplea en la presente, la administración puede tener lugar *in vitro*, es decir, en un tubo con un reactivo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de un organismo vivo.

45 En la presente, el término "tratamiento" comprende la desactivación, en términos amplios, la inhibición, retraso o inversión del progreso de una enfermedad o trastorno, en términos amplios, una mejoría en los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno o en términos amplios, predominantemente impedir la prevención de la presentación de

los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno.

En este caso, el término "impedir" designa un método para bloquear a un organismo impidiéndole adquirir totalmente un trastorno o enfermedad.

5 Para un compuesto cualquiera utilizado en esta invención, puede calcularse inicialmente una cantidad terapéuticamente eficaz, que en este caso también lleva la denominación de "dosis terapéuticamente eficaz" con ayuda de un ensayo de cultivo celular. Por ejemplo, en modelos de animales, es posible formular una dosis para lograr una concentración en el sistema circulatorio que comprende la IC<sub>50</sub> o la IC<sub>100</sub> determinada en el cultivo de células. Esta información puede utilizarse para determinar con precisión dosis utilizables en seres humanos. Las dosis iniciales también pueden determinarse a partir de datos in vivo. Con ayuda de estas directivas iniciales fue posible determinar para un experto en la técnica una dosis eficaz para seres humanos.

15 Además, fue posible determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente mediante procedimientos farmacéuticos estándar a base de cultivos celulares o animales de ensayo, determinándose por ejemplo la LD<sub>50</sub> y la ED<sub>50</sub>. La relación entre las dosis con efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico que puede expresarse como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. Se prefieren aquellos compuestos que presentan un índice terapéutico elevado. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y de ensayos con animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosificación que no sea tóxico para su utilización en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente en el intervalo de concentraciones en el sistema circulatorio de la sangre, que comprendan las ED<sub>50</sub> con una toxicidad reducida o nula. Dentro de este intervalo, la dosificación puede variar en función de la forma de dosificación utilizada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico tratante teniendo en cuenta las condiciones del paciente (véase, por ejemplo, Fingl et al., 1975, in: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Capítulo 1, Página 1).

25 La cantidad e intervalo de la dosificación pueden ajustarse individualmente, a efectos de obtener niveles plasmáticos del compuesto efectivo, que sean suficientes para lograr un efecto terapéutico. Las dosificaciones usuales para los pacientes para administración oral se encuentra en el intervalo de aproximadamente 50-200 mg/kg/día, en términos generales de aproximadamente 100-1000 mg/kg/día, con preferencia, de aproximadamente 150-700 mg/kg/día y de manera especialmente preferida, de aproximadamente 250-500 mg/kg/día.

30 Se logran preferiblemente niveles séricos terapéuticamente eficaces mediante la administración de varias dosis por día. En el caso de una aplicación local o de una ingesta selectiva, es posible que la concentración localmente eficaz del medicamento no esté relacionada con la concentración en el plasma. El experto en la técnica estará en condiciones de optimizar dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin una experimentación excesiva.

35 Las enfermedades o trastornos preferidos para su prevención, tratamiento e investigación, para los que los compuestos aquí descritos puede ser útiles, comprenden trastornos de células proliferativas, en especial cáncer, tal como papiloma, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de epitelio laminar, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de piel, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt, sin estar limitado a ellos.

#### ESTADO DE LA TÉCNICA

40 Otros derivados de benzonitrilos se describen en el documento WO 2011/046970 A1 como inhibidores de TBK1 y/o IKKε.

En el documento WO 2005/095400, se describen otros inhibidores de azaindolquininas.

En el documento WO 2006/015123, se describen otros moduladores de pirrolo-piridin-quininas.

45 Otros derivados heterocíclicos y su utilización como agente antitumoral se describen en el documento WO 2007/129044.

Otros derivados de piridina y pirazina se describen en la utilización para el tratamiento de cáncer en el documento WO 2009/053737 y para el tratamiento de otras enfermedades en un documento WO 2004/055005.

Otros derivados heterocíclicos se divulgan como inhibidores de IKKε en el documento WO 2009/122180.

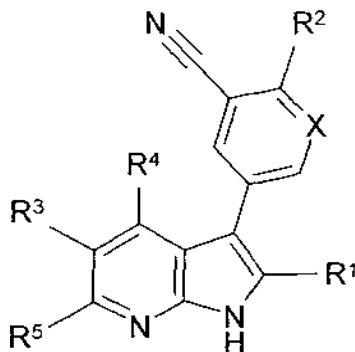
Se describen pirrolopirimidinas como inhibidores de IKKε y TBK1 en el documento WO 2010/100431.

Se describen derivados de pirimidina como inhibidores de IKKε y de TBK1 en el documento WO 2009/030890.

### SÍNTESIS DE LA INVENCION

Son objeto de la invención los compuestos "A4" y "A6" a "A38" (compuestos según la invención).

Se describen los compuestos de la fórmula I:



5 en donde

X es CH o N,

R<sup>1</sup> es H, A o Cyc,

R<sup>2</sup> es O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, NR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc o NR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,

R<sup>3</sup> es H, Hal, A, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, NR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>,

10 R<sup>4</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

R<sup>6</sup> es H o alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

15 Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo no sustituido o monosustituido con Hal, CN, OH, OA, COOA, CONH<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar, COA, A u =O,

20 Het<sup>2</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o mono- o disustituido con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, CHO, COA, =S, =NR<sup>6</sup> y/u =O,

25 Ar es fenilo o naftilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COA, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, COHet<sup>1</sup>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCOOA, NHCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCOO[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, NHCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NHCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, OCONH[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, OCO-H[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>, CHO y/o COA,

30 A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar sustituidos por átomos de N, O y/o S y/o también 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

Cyc es alquilo cíclico no sustituido o monosustituido con CN o A con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2,

p es 0, 1, 2, 3 ó 4,

5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

10 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros, así como los hidratos y solvatos de los compuestos según la invención. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de solventes inertes en los compuestos, que se forman en virtud de su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

Naturalmente, también son objeto de la invención los solvatos de las sales.

15 Por derivados farmacéuticamente aceptables se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención como también los llamados compuestos profarmacológicos. Por derivados profarmacológicos se entienden compuestos de la fórmula I convertidos, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que en el organismo se separan rápidamente en los compuestos eficaces según la invención. Aquí corresponden también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que, por ejemplo, es buscada o anhelada por un investigador o médico.

Más allá de ello, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que tiene como consecuencia, en comparación con un sujeto correspondiente que no recibió esta cantidad, lo siguiente:

25 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la reducción del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

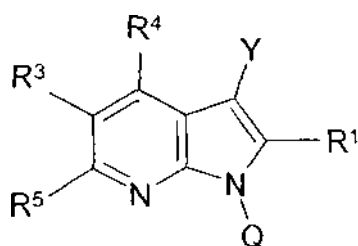
La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

30 Con preferencia particular, se trata en este caso de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Se describen los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar

a) un compuesto de la fórmula II

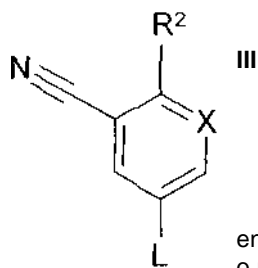


35

II

40 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, Y es Br o I y Q es un grupo protector,

con un compuesto de la fórmula III



en donde X y R<sup>2</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y L es un radical de ácido borónico o un grupo de éster de ácido borónico,

y luego se separa Q,

o

- 10 b) porque se libera de uno de sus derivados funcionales por tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante, y/o se convierte una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Previa y posteriormente, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y X tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique otra cosa expresamente.

- 15 A es alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A es preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etil-butilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetil-propilo, también se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo.

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

En A, uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> también pueden estar reemplazados por átomos de N, O o S. De esta manera, A también es, por ejemplo, 2-metoxietilo.

- 25 Con preferencia particular, A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos no adyacentes CH y/o CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o también 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F.

Cicloalquilo (alquilo cíclico) significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R<sup>1</sup> significa, con preferencia, H o A.

R<sup>2</sup> significa, con preferencia, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> u O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc.

R<sup>3</sup> significa, con preferencia, H, Hal, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>.

- 30 R<sup>4</sup> significa, con preferencia especial, H.

R<sup>5</sup> significa, con preferencia especial, H.

R<sup>6</sup> significa con preferencia, H o metilo.

- 35 Ar significa por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromo-fenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetil-aminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilamino-sulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianfenilo, también se prefieren 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-
- 40



bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa, con preferencia especial, fenilo o naftilo no sustituido o monosustituido con  $[C(R^6)_2]_p$ Het<sup>1</sup> o CN.

5 Het<sup>1</sup> significa, con preferencia, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo no sustituido o monosustituido con S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar o A.

Het<sup>1</sup> significa, con preferencia especial, no sustituido o monosustituido con S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar o A substituíentes pirrolidinilo, oxetano, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo.

10 Het<sup>2</sup> significa con preferencia, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexa-hidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, Indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o monosustituido con A,  $[C(R^6)_2]_pOR^6$  o  $[C(R^6)_2]_p$ Het<sup>1</sup>.

15 Het<sup>2</sup> significa, con preferencia especial, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo o triazolilo no sustituido o monosustituido con A,  $[C(R^6)_2]_pOR^6$  o  $[C(R^6)_2]_p$ Het<sup>1</sup>.

Hal significa, con preferencia, F, Cl o Br, pero también I, con preferencia especial, F o Cl. Todos los radicales que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por ello, pueden aparecer en distintas formas estereoisoméricas. La forma I comprende todas estas formas.

Se describen en especial aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los radicales mencionados tiene uno de los significados preferidos previamente indicados. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar por las siguientes subfórmulas la a lg, que responden a la fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero en donde

25 en la R<sup>2</sup> es O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> u O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc;

en lb R<sup>3</sup> es H, Hal, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>;

30 en lc Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo no sustituido o monosustituido con S(O) A S(O)<sub>n</sub>Ar o A;

35 en ld Het<sup>2</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, Indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o monosustituido con A,  $[C(R^6)_2]_pOR^6$  o  $[C(R^6)_2]_p$ Het<sup>1</sup>;

en la Ar es fenilo o naftilo no sustituido o monosustituido con  $[C(R^6)_2]_p$ Het<sup>1</sup> o CN;

40 en lf A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos no adyacentes CH y/o CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o también 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F;

en lg X es CH o N,

R<sup>1</sup> es H, A o Cyc,

R<sup>2</sup> es O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> u O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,

R<sup>3</sup> es H, Hal, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>,

R<sup>4</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

R<sup>6</sup> es H o metilo,

5 Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahydroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo no sustituido o monosustituido con S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar o A,

10 Het<sup>2</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahydroimidazolilo, tetrahydrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, Indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o monosustituido con durch A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>6</sup> o [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>,

Ar es fenilo o naftilo no sustituido o monosustituido con [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o CN,

15 A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos no adyacentes CH y/o CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o también 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Cyc es alquilo cíclico no sustituido o monosustituido con CN o A con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

20 m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2,

p es 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

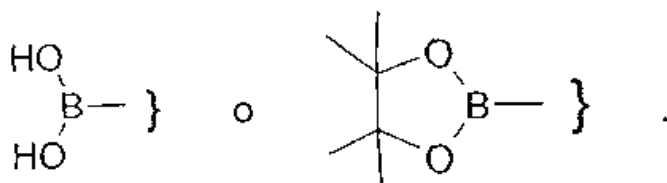
25 Por lo demás, los compuestos de la fórmula 1 y también los materiales de partida para su producción se preparan de acuerdo con métodos de por sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía técnica del caso (por ejemplo, en las obras estándar tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y específicamente en condiciones reactivas conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Al respecto pueden utilizarse variantes de por sí conocidas no mencionadas con mayor detenimiento en la presente.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse de manera preferible haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula II y de la fórmula III son, por lo general, conocidos. Sin embargo, si son novedosos, es posible prepararlos de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

En los compuestos de la fórmula II, Y representa preferiblemente I. Q significa preferiblemente BOC o fenilsulfonilo.

35 En los compuestos de la fórmula III, L significa preferiblemente:



La reacción tiene lugar en condiciones conocidas por el experto en la técnica como condiciones de Suzuki o reacción de Suzuki.

5 La duración de la reacción depende de las condiciones utilizadas y varía entre algunos minutos y 14 días; la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -10 °C y 160 °C, normalmente entre 20 °C y 150 °C, de manera especialmente preferida, entre 40 °C y 100 °C.

10 Como solventes inorgánicos son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarburo, cloroformo o dicloroetano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como monometil- o monoetiletilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglimas); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o diimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético, nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados.

Se prefieren especialmente DMF y agua.

15 La escisión de un éter tiene lugar mediante métodos conocidos del experto en la técnica.

Un método estándar para la escisión del éter, por ejemplo, un éter metílico, es la utilización de tribromuro de boro.

20 Los grupos hidrogenolíticamente removibles, por ejemplo, la escisión de un éter bencílico, pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador metal noble tal como paladio), convenientemente sobre un portador tal como carbono. Al respecto, son adecuados los solventes arriba mencionados, en especial los alcoholes tales como metanol o etanol o amidas tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, por lo general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y bajo presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30 °C y de 1 a 10 bar.

25 Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH en agua, agua-THF o agua-dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100 °C. Las alquilaciones bajo nitrógeno tienen lugar en condiciones estándar conocidas de la persona experta en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas I también pueden obtenerse liberando sus derivados funcionales mediante solvólisis, en especial hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

30 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o bien hidrogenólisis son aquellos que en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres contienen correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de hidrógeno está vinculado con un átomo de nitrógeno, llevan un grupo amino protector, por ejemplo, aquellos que se corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo amino protector, por ejemplo, BOC o CBZ).

35 Además, se prefieren los materiales de partida que en lugar de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo llevan un grupo protector de hidroxilos, por aquellos que se corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R"O-fenilo (en donde R" representa un grupo protector de hidroxilos).

En la molécula del material de partida también pueden encontrarse presentes uno o varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos. En muchos casos en que los grupos protectores presentes son distintos entre sí, es posible escindirlos de manera selectiva.

40 La expresión "grupo amino protector" es generalmente conocida y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero que son fácilmente removibles, una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otros lugares de la molécula.

45 Son típicos para tales grupos en especial los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo en especial no sustituidos o sustituidos. Dado que los grupos aminoprotectores se remueven después de la reacción deseada (o de la secuencia de reacciones deseada), por lo general su tipo y magnitud no son críticos; sin embargo, se prefieren aquellos con 1 a 20, en especial con 1 a 89 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en conjunción con el procedimiento de la presente en su sentido más amplio. Comprende grupos acilo derivados de ácido carboxílico o de ácidos sulfúrico alifáticos, aralifáticos o heterocíclicos, así como en especial grupos alcocarbonilo, ariloxicarbonilo y en especial grupos aralcoxicarbonilo. Los ejemplos de tales grupos acilo comprenden alcanóilo tales como acetilo, propionilo, butirilo, aralcanoílo como fenilacetilo; aroílo tal como benzoílo o toluilo; ariloxialcanoílo tal como POA; alcocarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloretoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxi-  
50 carbonilo; aralquioxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoílo"), 4-metoxibenciloxi-carbonilo, Fmoc; arilsulfonilo como

fenilsulfonilo; Mtr, Pbf o Pme. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, y además, CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El grupo NH del sistema anillo pirrolo [2,3-b] piridina se protege durante las reacciones preferiblemente mediante un grupo protector de indol. Se prefieren BOC o fenilsulfonilo. Este grupo protector se escinde al final de las reacciones.

- 5 El grupo fenilsulfonilo se escinde preferiblemente con trifluoroetanol o metanol en THF bajo adición de una base orgánica o inorgánica.

Como bases son adecuadas las bases orgánicas, tales como DIPEA, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina. También se prefiere la adición de un hidróxido alcalino o de metal alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato o de otra sal de un ácido débil de entre los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente potasio, sodio, calcio o cesio.

- 10 La expresión "grupo protector de hidroxilo" es generalmente conocida y se refiere a grupo que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra su reacción química, pero que son fácilmente removibles una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otros lugares de la molécula.

- 15 Son típicos para aquellos grupos los grupos arilo, aralkilo o acilo, alquilo, sustituidos o no sustituidos, arriba mencionados, y también los grupos alquilo. La naturaleza y la magnitud de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos, por cuanto después de las reacciones químicas deseadas o de la secuencia de reacciones químicas deseadas son removidos; se prefieren aquellos grupos con 1 a 20, en especial con 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo comprenden entre otros tetrahidropirano, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, prefiriéndose en especial bencilo y ter-butilo.

- 20 La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales tiene lugar -en función del grupo protector utilizado-, por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos o ácidos bencen- o p-toluensulfónico. Es posible la presencia de un solvente inerte adicional, pero no es siempre indispensable. Como solvente inerte son preferentemente adecuados, por ejemplo, ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos tales como carboxílicos tales como ácido acético, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales DMF, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, y además también alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, como también agua.

- 25 Además es posible recurrir a mezclas de los solventes mencionados. Se utiliza el TFA preferentemente en exceso sin adición de otro solvente; el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una relación 9:1. La temperatura de reacción para la escisión se encuentra de modo conveniente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C; se trabaja preferiblemente entre 15 y 30 °C (temperatura ambiente).

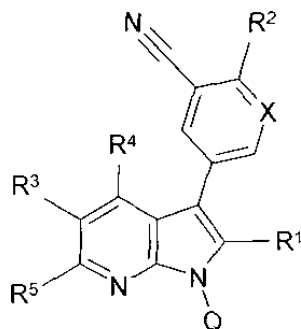
- 30 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pme y Mtr pueden escindirse, por ejemplo, preferiblemente con TFA en diclorometano o con aproximadamente 3 a 5 N HCl en dioxano a 15-30 °C, el grupo FMOC con una solución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a una temperatura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

- 35 Los grupos hidrogenolíticamente removibles (por ejemplo, CBZ o bencilo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante su tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador metal noble tal como paladio, convenientemente sobre un vehículo tal como carbón). Al respecto, como solventes son adecuados los anteriormente mencionados, en especial, por ejemplo, los alcoholes tales como metanol o etanol o las amidas tales como DMF. Por lo general, la hidrogenólisis tiene lugar a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100 °C y bajo presiones de aproximadamente 1 a 200 bar, preferiblemente a 20-30° y bajo 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se obtiene de manera adecuada, por ejemplo, con Pd/C del 5 al 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a una temperatura de 20-30 °C.

- 40

Se describen además los compuestos de la fórmula II

5



II

en donde

X es CH o N,

10 Q es ter.-butoxicarbonilo o fenilsulfonilo,

R<sup>1</sup> es H, A o Cyc,

R<sup>2</sup> es O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup> u O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Cyc,

R<sup>3</sup> es H, Hal, O[C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, Ar o Het<sup>2</sup>,

R<sup>4</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

15 R<sup>5</sup> es H u OR<sup>6</sup>,

R<sup>6</sup> es H o metilo,

Het<sup>1</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetano, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, tetrahidropiranilo o piperazinilo no sustituido o monosustituido con S(O)<sub>n</sub>A, S(O)<sub>n</sub>Ar o A,

20 Het<sup>2</sup> es dihidropirrolilo, pirrolidinilo, azetidino, tetra-hidroimidazolilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, [1,3]dioxolanilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, Indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, imidazopiridilo o furo[3,2-b]piridilo no sustituido o monosustituido con A, [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>OR<sup>6</sup> o [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup>,

25

Ar es fenilo o naftilo no sustituido o monosustituido con [C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>]<sub>p</sub>Het<sup>1</sup> o CN,

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos no adyacentes CH y/o CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por átomos de N y/u O y/o también 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Cyc es alquilo cíclico no sustituido o monosustituido con CN o A con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

30 Hal es F, Cl, Br o I,

m es 1, 2 ó 3,

n es 0, 1 ó 2,

p es 0, 1, 2, 3 ó 4,

35 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

Los significados y en especial los significados preferidos son los mismos que se indican en el caso de los compuestos

de la fórmula I.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados pueden utilizarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse a partir de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos del experto en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan predominantemente de manera convencional. Suponiendo que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, es posible formar una de sus sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener una correspondiente sal por adición de base. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; como también diversas bases orgánicas tales como piperina, dietanolamina y N-metilglutamina. Esto incluye también las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I es posible formar sales de adición de ácido haciendo reaccionar estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otras sales minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares tales como alquil- y monoarilsulfonatos, como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, como también otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, y similares. De manera correspondiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrógeno-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido mucolítico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógeno-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que, sin embargo, no represente ninguna restricción.

Además, forma parte de las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las sales de amonio, las sales de los metales alcalinos sodio y potasio, como también las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables figuran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas que no se presentan naturalmente aminas cíclicas como también resinas de intercambio iónico básico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina como también (hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción.

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

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas, que se prefieren, se consideran: acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, maleato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción.

Las sales básicas por adición de ácido de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de la manera usual. La base libre puede regenerarse mediante la puesta en contacto de la forma salina con una base y aislación de la base libre, de la manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como su solubilidad en solventes polares; sin embargo, dentro de los alcances de la invención, las sales se corresponden con sus formas básicas libres correspondientes.

5 Como se mencionó con anterioridad, se prefieren las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos incluyen: sodio, potasio, magnesio y calcio. Las amidas orgánicas preferidas incluyen: N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

10 Las sales por adición de bases 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, con lo cual se obtiene la sal de la manera usual. El ácido libre puede regenerarse mediante la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido y aislación del ácido libre de la manera usual. Las formas ácidas libres se diferencien en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, dentro de los alcances de la invención las sales se corresponden a sus correspondientes formas de ácido libre.

15 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo, que puede formar tales sales farmacéuticamente aceptables, en tal caso la invención también abarca múltiples sales. Entre las múltiples formas de sal típicas se consideran por ejemplo bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, cloruro trisódico y tricloruro, lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción.

20 En vista de lo anterior, puede observarse que en el presente contexto la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en especial cuando la forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o con cualquier otra forma de sal de la sustancia activa, que haya sido utilizada anteriormente, otorga propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa también puede otorgar en primera instancia a dicha sustancia activa una propiedad farmacocinética deseada de la que anteriormente no había tenido a disposición, y puede influir aún de manera positiva sobre la farmacodinámica de esta sustancia activa en cuanto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

25 Otro objeto de la invención son también medicamentos, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente utilizables, sus tautómeros y estereoisómeros, que incluye sus mezclas en todas relaciones, como también eventualmente adyuvantes y/o adyuvantes.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferida, de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, en función del estado de la enfermedad tratada, vía de administración y la edad, peso y condición del paciente, o de las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por dosis unitaria. Las formulaciones unitarias de dosificación son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, indicada con anterioridad, o una fracción correspondiente de ella, de una sustancia activa. Además, es posible producir tales formulaciones farmacéuticas mediante uno de los procedimientos generalmente conocidos en la especialidad farmacológica.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración a través de una vía arbitraria adecuada, por ejemplo, por vía oral (que incluye bucal o bien sublingual), rectal, nasal, tópica (lo que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (lo que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse en especial mediante todos los procedimientos conocidos en la farmacología, para lo cual se yuxtapone, por ejemplo, la sustancia activa con la o las sustancias portadoras o el o los adyuvantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración oral pueden administrarse como unidades separadas, por ejemplo, como cápsulas o comprimidos, polvos o granulados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o alimentos espumados; o en forma de emulsiones líquidas de aceite en agua o de emulsiones líquidas de agua en aceite.

50 Así, por ejemplo, en el caso de una administración oral en forma de un comprimido o cápsula, es posible combinar los componentes sustancia activa con una sustancia portadora inerte oral, no tóxica y farmacéuticamente aceptable, tales como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Se preparan polvos moliendo finamente el compuesto hasta una granulometría determinada y se mezclan con una sustancia portadora farmacéuticamente aceptable que ha sido molida de manera similar, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. También puede haber presente una sustancia saborizante un agente de conservación, un agente de dispersión y un colorante.

55 Se producen las cápsulas preparando una mezcla pulverulenta como se describió con anterioridad y con ella se llenan vainas de gelatina preformadas. Pueden añadirse a la mezcla pulverulenta un agente de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, antes del proceso del llenado. Puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante

como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a efectos de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula. Además, en caso de desearse o de ser necesario, es posible incluir en la mezcla agentes ligantes, lubricantes y agentes de desintegración adecuados como también agentes colorantes. Entre los agentes ligantes adecuados se incluyen almidones, gelatinas, azúcares naturales, como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosas, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloro y sodio, y otros. Entre los agentes de desintegración se incluyen sin limitación almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y otros. Los comprimidos se formulan fabricando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, o granulándola o prensándola en seco, se añade un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se comprime de manera de obtener comprimidos. Se fabrica una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto molido finamente de manera adecuada con un agente de dilución o una base, como se describió arriba, y eventualmente con un agente ligante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente absorbente como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse para lo cual se lo humedece con un agente ligante tal como, por ejemplo, jarabe, espuma de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y se prensa de manera de hacerla pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, es posible hacer pasar la mezcla pulverulenta a través de una máquina para fabricar comprimidos, con lo cual se originan terrones de modo irregular, que son desintegrados en forma de granulados. Los granulados pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral, a efectos de impedir una adherencia a los moldes para la formación de los comprimidos. La mezcla engrasada se comprime seguidamente de manera de obtener comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con una sustancia portadora inerte de libre escurrimiento y a continuación se comprimen directamente para obtener comprimidos directamente sin llevar a cabo etapas de granulación o de prensado en seco. Puede preverse una capa protectora translúcida o no translúcida, consistente en un sellado de goma laca, una capa de azúcar de material polimérico y una capa lustrosa de cera. A estos revestimientos se les puede añadir colorantes, a efectos de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden fabricarse en forma de dosis unitarias, de manera tal que una cantidad dada contenga una cantidad prefijada del compuesto. Los jarabes pueden fabricarse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un gusto adecuado, mientras que los elixires se preparan bajo la utilización de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los mediadores de la disolución y los agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos y éteres de polioxietileno sorbitol, agentes de conservación, aditivos saborizantes tales como, por ejemplo, aceite de piperina o edulcorantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, entre otros, pueden eventualmente ser añadidos.

Las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral pueden eventualmente encerrarse en microcápsulas. La formulación también puede fabricarse de manera tal que su liberación sea prolongada o retardada, como, por ejemplo, mediante revestimientos o inclusión de material en forma de partículas en polímeros, ceras, y otros.

Los compuestos de la fórmula I como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, también pueden administrarse en forma de sistemas para el aporte de liposomas, como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I como también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables también pueden ser aportados bajo la utilización de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden estar acoplados con polímeros solubles en calidad de portadores selectivos de medicamentos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietileno oxidopolilisina, sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a alguna clase de polímeros biológicamente desintegrables, que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, como, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliorotéster, poliactales, polidihidroxipirano, policiaoacrilatos y copolímero del bloque de reticulación transversal o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como emplastos autónomos para un prolongado contacto estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, puede aportarse la sustancia activa del emplasto mediante iontoforesis, como en sitio en términos generales en: Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, supositorios, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.



Para el tratamiento de los ojos o de otros tejidos externos como, por ejemplo, boca y piel, se aplican las formulaciones preferentemente como un ungüento o crema tópicos. Para la formulación de un ungüento puede aplicarse la sustancia activa con una base una base de crema parafínica o miscible con agua. Como alternativa, es posible formular la sustancia activa en forma de una crema con una base de crema de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

- 5 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su aplicación tópica a los ojos, se incluyen las gotas oftálmicas en las que la sustancia activa está disuelta o suspendida en un vehículo adecuado, en especial un vehículo acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para succionar, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso consistente en partículas con un tamaño en el intervalo de, por ejemplo, 20-500 micrones, que se administra a modo como tabaco de rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor mantenido cerca de la nariz que contiene el polvo. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido en calidad de sustancia portadora abarcan las soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación comprenden polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores de dosificación presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración vaginal pueden administrarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, espumas o formulaciones de spray.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos mediante los cuales la formulación se mantiene isotónica con la sangre del receptor sometido a tratamiento, como también suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden proporcionarse en contenedores de dosis individuales o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizados), de manera tal que solamente la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, sea requerida inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones y suspensiones inyectables de acuerdo con una receta pueden fabricarse a partir de polvos, granulados y comprimidos, estériles.

- 30 Se da por entendido que las formulaciones, además de los componentes mencionados en especial en lo que precede, también pueden contener otros agentes usuales en la especialidad relacionados con el tipo correspondiente de la formulación; por ejemplo las formulaciones adecuados para la administración oral pueden contener sustancias saborizantes.

- 35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso corporal del animal, el estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento como también de su gravedad, la aptitud de la formulación como también de la vía de administración, y se decide en última instancia por el médico o bien veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo, un carcinoma de intestino grueso o de mama, se halla por lo general el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (un mamífero) por día, y de manera típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real diaria estaría habitualmente entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis diaria o puede administrarse usualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por días, de manera tal que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede establecerse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención de por sí. Puede considerarse que las dosificaciones similares son adecuadas para tratamiento de los otros estados de enfermedad anteriormente mencionados.

- 50 Otro objeto de la invención son además medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o también sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluye sus mezclas en todas las relaciones, y por lo menos otro otra sustancia activa como medicamento.

También se describe un kit consistente en los envases separados de:

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros, farmacéuticamente aceptables, que incluye sus mezclas en todas las relaciones; y

(b) una cantidad efectiva de otra sustancia medicamento.

- 5 El kit contiene recipientes adecuados tales como bolsas o cajas de cartón, botellas individuales, frascos o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en los que se halla contenida de manera correspondiente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, que incluye sus mezclas en todas las relaciones, y una cantidad efectiva de otra sustancia medicamento, disuelta o en forma liofilizada.

#### UTILIZACIÓN

- 10 La invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para ser utilizados en el tratamiento de cáncer, shock séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

- 15 Se describe la utilización de los compuestos de la fórmula I para la producción de un medicamento para el tratamiento de cáncer, shock séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

- 20 Se describe un método para el tratamiento de un mamífero, que sufre de una dolencia seleccionada entre el cáncer, shock séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica y/o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en un mamífero.

- 25 La invención se refiere, además, a los compuestos de acuerdo con la invención para ser utilizado en el tratamiento de cáncer, shock séptico, glaucoma de ángulo abierto primario (POAG), hiperplasia, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus Chilblain, vasculopatía retinal, leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, soriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedad inflamatoria de los intestinos (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM) y/o síndrome metabólico.

- 30 Los compuestos de la presente son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para seres humanos, para el tratamiento y para el combate de enfermedades cancerosas y enfermedades inflamatorias.

- 35 El huésped o paciente puede ser de cualquier especie de mamífero, por ejemplo, un especie de primate, en especial seres humanos, roedores, que incluye ratones, ratas y cánceres, conejos, caballos, vacas, perros, gatos etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, por el hecho de poner a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los humanos.

- 40 La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Típicamente se combina un cultivo de las células con un compuesto de acuerdo con la invención bajo diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los medios activos como anti-IgM induzcan una respuesta celular como expresión de un biomarcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para los ensayos *in vitro* pueden utilizarse células cultivadas tomadas de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se aprecia mediante citometría de flujo pasante, pudiéndose utilizar anticuerpos especiales que reconocen el marcador.

- 45 La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Típicamente una dosis terapéutica es suficiente para reducir una población celular indeseada en los tejidos diana, conservándose la capacidad vital del paciente. Por lo general, se continúa con el tratamiento hasta que se haya una reducción considerable, por ejemplo, de por lo menos aproximadamente el 50% de la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente ya no se detecte ninguna célula indeseable en el cuerpo.

- 50 Para la identificación de una vía de transmisión de señales y para la detección de interacciones entre diferentes vías de transmisión de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos

- 5 (White et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de la transmisión de señales es posible utilizar compuestos interacción, para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse como reactivos para ensayar las vías de transmisión de señales dependientes de las quinasas en animales y/o en modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.
- La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la técnica. Sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, páginas 333-338) o de la proteína de mielina básica han sido descritos en la bibliografía especializada (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, *J. Biol. Chem.* 267, página 14535).
- 10 Para la identificación de los inhibidores de quinasas, se dispone de varios sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) y del ensayo de FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP. En caso de haber presente una unión inhibitoria, no puede detectarse ninguna señal radiactiva o a lo sumo una señal radioactiva disminuida. Además, las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) y de la polarización por fluorescencia (FP) son útiles como procedimientos de ensayo Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).
- 15 Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfoanticuerpos específicos (Fosfo-AK). El Fosfo-AK se liga a solamente el sustrato fosforilado. Esta ligación puede detectarse mediante un segundo anticuerpo antioveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia ((Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).
- 20 Se describe la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y solvatos fisiológicamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención del cáncer.
- Los carcinomas preferidos para el tratamiento proceden del grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de garganta, de cabeza y carcinoma pulmonar, carcinoma, cáncer de intestino. Otro grupo preferido de formas de cáncer son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y cáncer de mama.
- 25 Se describe la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, tautómeros y solvatos, fisiológicamente aceptables, para producir un medicamento destinado al tratamiento y/o para el combate de una enfermedad originada por tumores, en un mamífero, en donde mediante este procedimiento a un mamífero enfermo, que necesita un tratamiento de este tipo, se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. La cantidad terapéutica depende de la correspondiente enfermedad y puede ser determinada en especial por el especialista sin mayor complicación.
- 30 Se prefiere especialmente la utilización para el tratamiento de una enfermedad, siendo la enfermedad cancerosa un tumor sólido.
- 35 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo consistente en los tumores de los epitelios laminares, de la vejiga, del estómago, de los riñones de cabeza y cuello, de esófago, de cuello uterino, de tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de garganta, de cabeza y/o de los pulmones.
- 40 El tumor sólido se selecciona preferiblemente del grupo consistente en adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
- También se prefiere la utilización para tratar un tumor del sistema sanguíneo e inmunológico, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo consistente en leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 45 Otro objeto de la invención es la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de patologías osteológicas, en donde la patología osteológica se selecciona del grupo consistente en osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.
- Los compuestos de la fórmula I también pueden administrarse en conjunto con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que han sido elegidos por su correspondiente aptitud para la dolencia tratada.
- 50 Los compuestos de la presente son también adecuados para su combinación con agentes anticáncer conocidos. Entre estos agentes anticáncer conocidos figuran los siguientes: moduladores del receptor de los andrógenos, moduladores del receptor de los retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-

- proteíntransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la HIV-proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa como también otros son inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de la presente son especialmente adecuados para su utilización conjunta con la radioterapia. La expresión “moduladores de los receptores de los estrógenos”, se refiere a compuestos que perturban la ligación de los estrógenos a los receptores o los inhiben específicamente de manera independiente de cómo suceda. Entre los moduladores de los receptores de los estrógenos se incluyen por ejemplo el Tamoxifeno, Raloxifeno, Idoxifeno, LY353381, LY 117081, Toremifeno, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción.
- La expresión “moduladores de los receptores de andrógenos” se refiere a composiciones que perturban o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, específicamente de manera independiente de cómo suceda. Entre los moduladores de los receptores de andrógeno se encuentran por ejemplo Finasterid y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol y Abirateron-acetato.
- La expresión “moduladores de los receptores de retinoides” se refiere a compuestos que perturban o inhiben la unión de los retinoides al receptor, y específicamente de manera independiente de cómo sucede. Entre tales moduladores de los receptores de retinoides se encuentran por ejemplo Bexaroten, Tretinoína, ácido 13-cis-retínico, ácido 9-cis-retínico, una difluorometil-ornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenil-retinamida.
- La expresión “agente citotóxico” se refiere a compuestos que en primera línea, por acción directa sobre la función celular, conducen a la muerte celular o inhiben la mitosis de las células o la perturban, entre ellos agentes de alquilación, agentes intercalantes, inhibidores de la microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.
- Entre los agentes citotóxicos se incluyen por ejemplo Tirapazimina, Sertenef, Caquectiona, Ifosfamida, Tasonermina, Lonidamina, Carboplatino, Altretamina, Prednimustina, Dibromdulcita, Ranimustina, Fotemustina, Nedaplatino, Oxaliplatino, Temozolomida, Heptaplatino, Estramustina, Improsulfan-tosilato, Trofosfamida, Nimustian, Dibrospidio cloruro, Pumitepa, Lobaplatino, Satraplatino, Profiromicina, Cisplatino, Irofulven, Dexifosfamida, cis-Amindicloro(2-metilpiridin)platino, Bencilguanina, Glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin-(cloro)platino(II)], Diarizidinilsperrina, Arsentrióxido, 1-(11-Dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, Zorubicina, Idarubicina, Daunorubicina, Bisantrén, Mitoxantrón, Pirarubicina, Pinafid, Valrubicina, Amrubicina, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, Annamicina, Galarubicina, Elinafid, MEN10755 y 4-Desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), lo que sin embargo no ha de representar ninguna restricción.
- Entre los inhibidores de la microglobulina se incluyen por ejemplo Paclitaxel, Vindesin-sulfato, 3',4-Dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, Docetaxol, Rhizoxina, Dolastatina, Mivobulin-isetionato, Auristatina, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunina, Criptoficinán, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencensulfonamida, Anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.
- Los inhibidores de topoisomerasas incluyen, por ejemplo, Topotecan, Hycaptamina, Irinotecan, Rubitecan, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-Metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, 1-Amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]-quinorin-10,13(9H,15H)-diona, Lurtotecan, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)-camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etopósido-fosfato, Tenipósido, Sobuzoxan, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposid, GL331, amida de ácido N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxílico, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidro-furo(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-Bis[(2-aminoetil)amino]benzo-[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etil-aminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-thoxanten-4-ilmetil]formamida, amida de ácido N-(2-(dimetilamino)-etil)acridin-4-carboxílico, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin y Dimesna.
- Entre los “agentes antiproliferativos” se consideran oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, como también antimetabolitos tales como Encitabina, Carmofur, Tegafur, Pentostatina, Doxilfluridina, Trimetrexato, Fludarabina, Capecitabina, Galocitabina, Cytarabina-ocfosfato, Fosteabina-hidrato de sodio, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurina, Decitabina, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabina, 2'-Desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-Fluorometilén-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, Aplidina, Ecteinascidin, Troxacitabina, ácido 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-Fluoroacilo, Alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloxi-metil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7,4,1,0,0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, Swainsonina, Lometrexoi, Dexrazoxan, Metioninasa, 2-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-Arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehid-tiosemicarbazón. Los “agentes antiproliferativos” también incluye otros anticuerpos monoclonales contra factores de

crecimiento que ya fueron presentados como “inhibidores de angiogénesis”, tales como Trastuzumab, como también genes supresores de tumores, como p53, que son entregados por entre medio de transferencia de gen mediada mediante virus recombinante (véase por ejemplo la Patente US N.º 6,069,134).

### **Ensayo para la inhibición de IKKε**

#### 5 **Ensayo de IKKε-quinasa (IKKepsilon)**

##### **Resumen**

El ensayo de la quinasa se llevó a cabo como ensayo de Flashplate de 384 cavidades (por ejemplo, para la medición por Topcount).

10 1 nM de IKKε, 800 nM de péptido IκBα biotinilado, (19-42) (Biotin-C6-C6-GLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEE) y 10 μM ATP (salpicado con 0,3 μCi <sup>33</sup>P-ATP/Cavidad) fueron sometidos a incubación en un volumen total de 50 μl (10 mM MOPS, 10 mM de acetato de Mg, 0,1 mM de EGTA, 1 mM de ditiotreitolo, 0,02 % de Brij35, 0,1 % de BSA, 0,1 % de BioStab, pH 7,5) con o sin el compuesto de ensayo durante 2 horas a 30 °C. Se detuvo la reacción con 25 μl de 200 mM de EDTA. Después de 30 min a temperatura ambiente se retiró el líquido y se lavó cada vez tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La reacción no específica se determinó en la presencia de 3 μM de MSC2119074 (BX-795). La radioactividad se midió con un instrumento Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo, valores de IC<sub>50</sub>) fueron calculados mediante el Programm-Tools (por ejemplo, AssayExplorer, Symyx) puesto a disposición por la División IT.

15

### **Ensayo para la inhibición de TBK1**

#### **Ensayo de enzima**

#### 20 **Resumen**

El ensayo de la quinasa se llevó a cabo como ensayo de Flashplate de 384 cavidades (por ejemplo, para la medición por Topcount).

25 0,6 nM de quinasa de ligación TANK (TBK1), 800 nM de péptido biotinilado derivado de MELK (Biotin-Ah-Ah-AKPKGNKDYHLQTCGSLAYRRR) y 10 μM de ATP (salpicado con 0,25 μCi <sup>33</sup>P-ATP/Cavidad) fueron sometidos a incubación en un volumen total de 50 μl (10 mM de MOPS, 10 mM de acetato de Mg, 0,1 mM de EGTA, 1 mM de ditiotreitolo, 0,02 % de Brij35, 0,1 % de BSA, 0,1 % de BioStab, pH 7,5) con o sin el compuesto de ensayo durante 2 horas a 30 °C. Se detuvo la reacción con 25 μl de 200 mM de EDTA. Después de 30 min a temperatura ambiente se retiró el líquido y se lavó cada vez tres veces con 100 μl de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La reacción no específica se determinó en la presencia de 100 nM de estaurosporina. La radioactividad se midió con un instrumento Topcount (PerkinElmer). Los resultados (por ejemplo, los valores de IC<sub>50</sub>) fueron calculados mediante el Programm-Tools (por ejemplo, AssayExplorer, Symyx) puesto a disposición por la División IT.

30

#### **Ensayo de células**

Inhibidores de la respuesta a la dosis de fosfo-IRF3 a Ser 386 célula/MDAMB468/INH/FOS/IMAG/pIRF3

##### 1. Alcances

35 Si bien TBK1 e IKKε se conocen principalmente como sustancias clave en la respuesta inmune innata, los hallazgos recientes indican un papel para TBK1 e IKKε en la transformación oncogénica inducida por Ras. TBK1 se identificó como un efector de RalB en la vía del factor de intercambio de nucleótidos guanina (GEF, Guanine Nucleotide Exchange Factor) tipo Ras (Ral) requerido para la transformación inducida por Ras. TBK1 activa directamente IRF3, que se homodimeriza durante la fosforilación y que se traslada al núcleo, donde activa procesos relacionados con la inflamación, la inmune regulación, la supervivencia celular y la proliferación.

40

Este ensayo se diseñó para evaluar la efectividad/potencia de los compuestos inhibidores de TBK1/IKKε basado en la detección inmunocitoquímica de Fosfo-IRF3 nuclearmente localizado, un objetivo inmediatamente después de TBK1. El tratamiento con ácido poliinosina politidídico (poli (IC), un análogo sintético del ARN bicatenario (dsARN), un patrón molecular asociado con la infección viral y reconocida por el receptor 3 similar a Toll (TLR3), se utiliza para inducir la actividad de TBK1/IKKε y la fosforilación de IRF3 en Ser386.

45

##### 2. DESARROLLO DEL ENSAYO

## ES 2 661 256 T3

Primer día: las células MDA-MB-468 se desprenden con HyQ-Tasa, se cuentan y se siembran sobre una placa de 384 cavidades con superficie TC y fondos translúcido con una densidad de 10,000 células por cavidad en un volumen total de 35 µl de medio completo. Como alternativa, las células se siembran directamente desde viales de vidrio congelados.

5 Segundo día: las células se tratan previamente con compuestos inhibidores durante 1 h antes de la estimulación con Poli (I:C). Después de 2 h de incubación con Poli (I:C), las células se fijaron en (para)formaldehído (PFA) y se permeabilizan con metanol (MeOH). A continuación se bloquean y se incuban con un anticuerpo anti-pIRF3 a 4 °C durante la noche.

10 Tercer día: el anticuerpo primario se elimina por lavado, se agrega un secundario conjugado AlexaFluor488, las células se tiñen con contraste con yoduro de propidio, seguido de la adquisición de imágenes en un lector de contenido ultra elevado IMX.

### 3. Reactivos, materiales

Células: ATCC HTB 132, Burger Lab (MP-CB 2010-327 o MDA-MB-468 /10)

Medio de plateado = medio de cultivo

RPMI 1640, Invitrogen # 3870

15 FCS al 10%, Invitrogen #10270-106

2 mM de Glutamax, Invitrogen #35050-038

1 mM de piruvato de sodio, Invitrogen # 11360

Pen/Estrep al 1%

37 °C, CO<sub>2</sub> al 5%

20 Placas: placas de cultivo celular de 385 cavidades con fondo negro/translúcido, Falcon #35 3962 o Greiner #781090

Subcultivo: HyQ-Tase, Thermo Scientific (HyClone) # SV30030,01

Otros reactivos:

Poli(I:C) (LMW), Invitrogen # tirl-picw (preparar 20 mg/ml de solución madre en PBS estéril, desnaturalizar durante 30 min a 55 °C en baño de agua, enfriar lentamente a temperatura ambiente, almacenar en alícuotas a 20 °C).

25 Inhibidor de referencia: MSC2119074A-4 = BX-795 (IC<sub>50</sub> : 200-800n M)

Control de inhibición: 10 µM MSC2119074A-4 = BX-795

Controles neutros; DMSO al 0,5%,

En cada ensayo se obtiene una curva de dosis-respuesta de 10 puntos con MSC2119074A-4 = BX-795.

HEPES, Merck #1,10110

30 PBS 1x DPBS, Invitrogen # 14190

Formaldehído (libre de metanol, 16%, calidad EM ultrapura), Polysciences # 18814 (almacenamiento a temperatura ambiente), concentración final 4%

Metanol, Merck # 1,06009,1011 (preenfriado a -20 °C)

Suero de cabra PAA # B15-035 (almacenamiento a 4 °C, -20 °C a largo plazo), concentración final: 10%

35 BSA (libre de IgG y Proteasa, 30%), US-Biological # A1317 (almacenamiento a 4 °C, -20 °C a largo plazo), concentración final: 2%

## ES 2 661 256 T3

Detergente Tween 20, Calbiochem # 655204 (almacenamiento a temp. ambiente), (preparara solución madre al 10% en agua, concentración final: 0,1%)

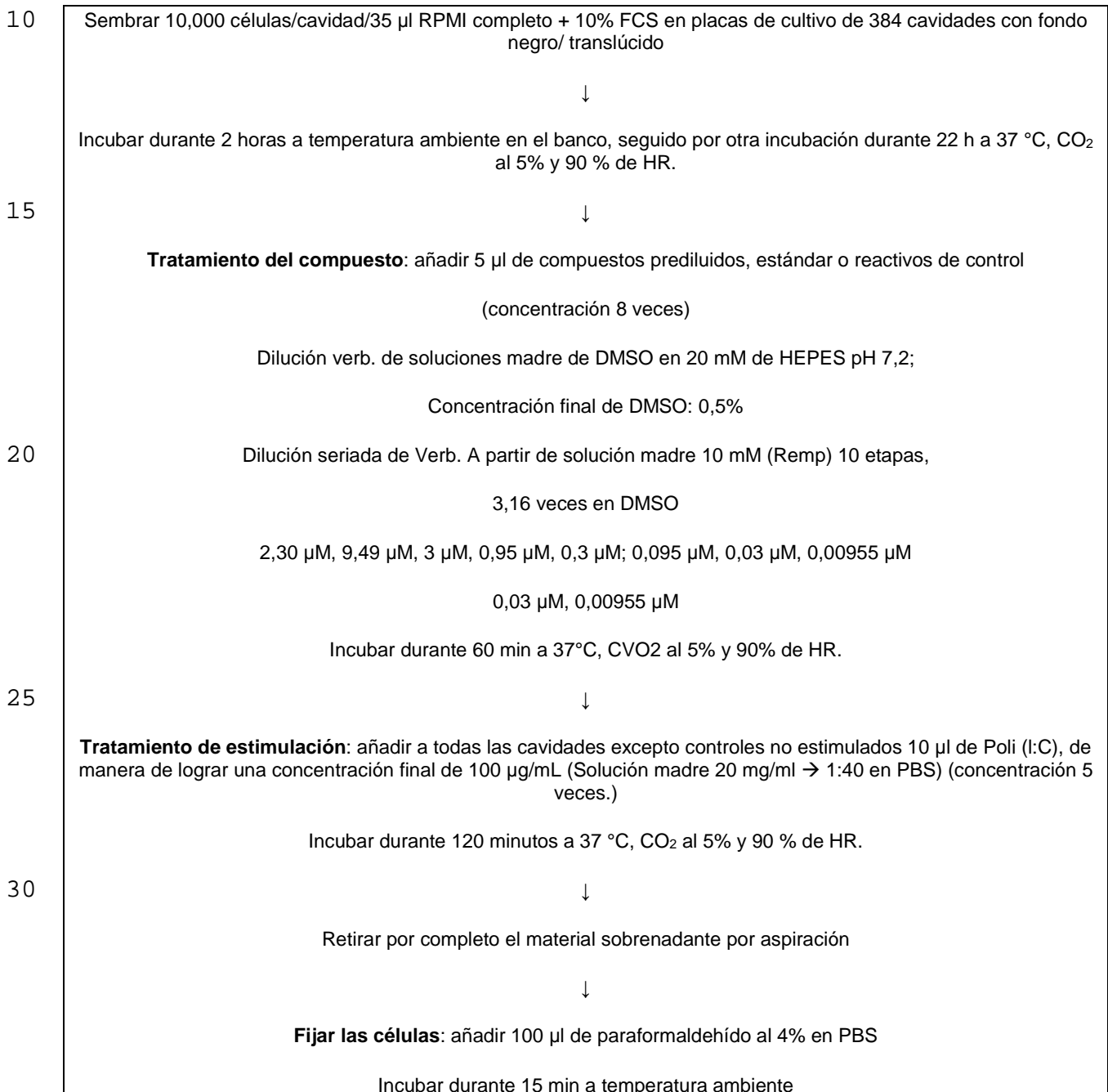
MAK de conejo anti-pIRF-3, Epitomics # 2526-B (almacenamiento a -20 °C), concentración final: 1:2000 en PBS/ 2% BSA

5 Alexa FluorZiege-anti-conejo-488, Invitrogen #A11034 o # A11008 (almacenamiento a 4 °C, oscuridad), concentración final: 1:2000 en PBS / 2% de BSA / 0,1% de Tween

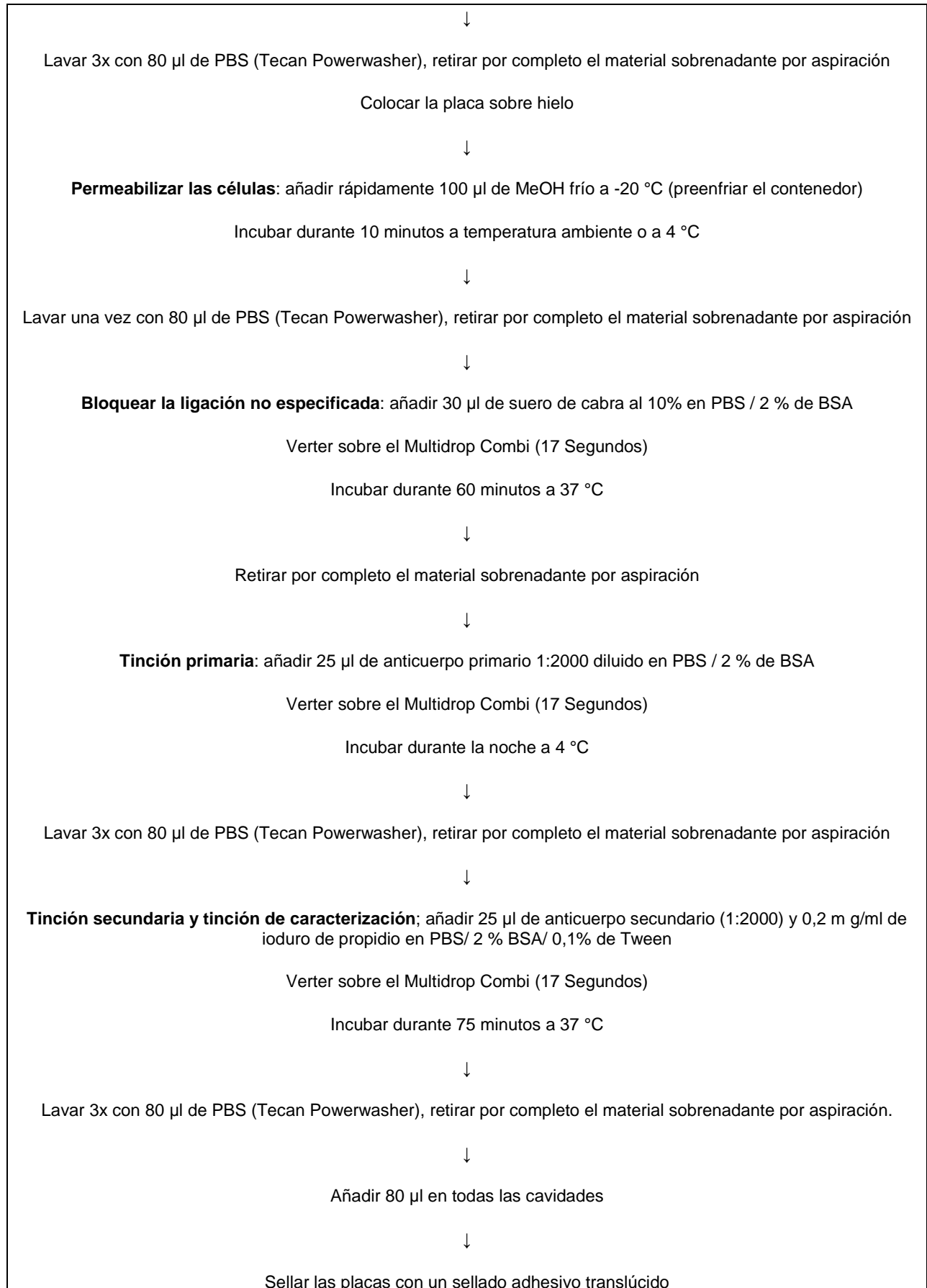
Yoduro de propidio PI), Fluka # 81845, 1 mg/ml en H<sub>2</sub>O (almacenamiento a 4 °C, oscuridad),

Concentración final: 0,2 mg/ml

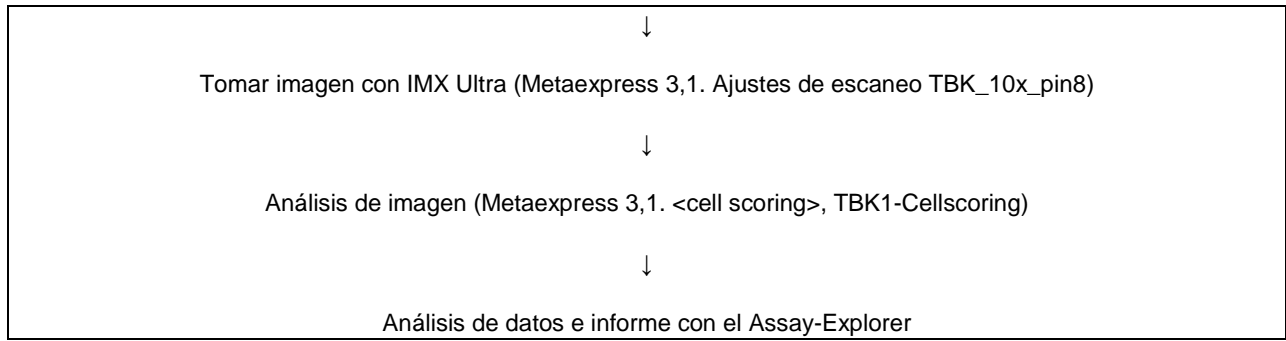
### 4. Desarrollo



## ES 2 661 256 T3







5

**Condiciones de HPLC/HPLC-MS**

HPLC/MS: Condiciones A

Columna: performance de Chromolith ROD RP-18e, 100 x 3 mm<sup>2</sup>

10 Gradiente: A: B = 99:1 a 0:100 in 3,5 min

Caudal de flujo: 2,0 ml/min

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

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

Longitud de onda; 220 nm

15 Espectroscopia de masa: modo positivo

HPLC/MS Condiciones B

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

Gradiente: A: B = 96:4 a 0:100 en 2,8 min

Caudal de flujo: 2,40 ml/min

20 Eluyente A: Agua + ácido fórmico al 0,05 %

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

Longitud de onda: 220 nm

Espectroscopia de masa: modo positivo

HPLC/MS Condiciones C

25 Columna: performance de Chromolith ROD RP-18e, 100 x 3 mm<sup>2</sup>

Gradiente: A: B = 99:1 a 0:100 en 1,8 min

Caudal de flujo: 2,0 ml/min

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

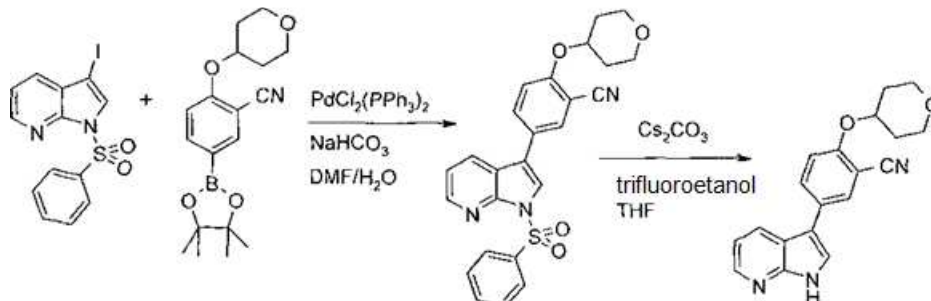
Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

30 Longitud de onda; 220 nm

Espectroscopia de masa: modo positivo

**Ejemplo de referencia 1**

La preparación de 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A1") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 5 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno de 384 mg (1,00 mmol), 1-(bencensulfonil)-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina, 362 mg (1,10 mmol) de 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (preparación descrita en el documento WO 2011/046970) y 101 mg (1,2 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 14,0 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 1-(bencensulfonil)-3-(3-metil-4-tetrahidropiran-4-iloxi-fenil)pirrolo[2,3-b]piridina en forma de polvo gris; HPLC/MS (B): 2,47 min, [M+H] 460.

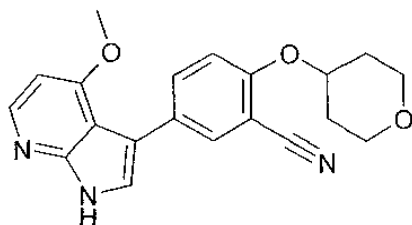
- 15 A una suspensión de 436 mg (0,95 mmol) de 1-(bencensulfonil)-3-(3-metil-4-tetrahidropiran-4-iloxi-fenil)pirrolo[2,3-b]piridina en 8 ml de THF se añaden 8 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 928 mg (2,85 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 7 horas a 80 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (B): 1,92 min, [M+H] 320;

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,94 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,3, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H), 7,92 (d, J = 2,2, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9, 4,8 1H), 4,84 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 11,5, 8,3, 3,1, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

De manera análoga se obtiene:

5-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo

("A2")

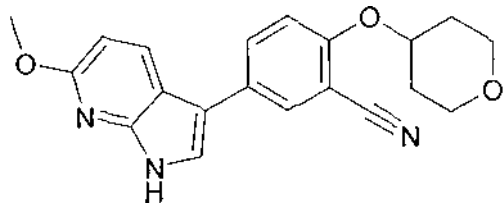


- 25 a partir de 1-(bencensulfonil)-3-yodo-4-metoxi-pirrolo[2,3-b]piridina (preparación descrita en el documento WO 2011/008915);

HPLC/MS (A): 1,85 min, [M+H] 350;

5-(6-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo

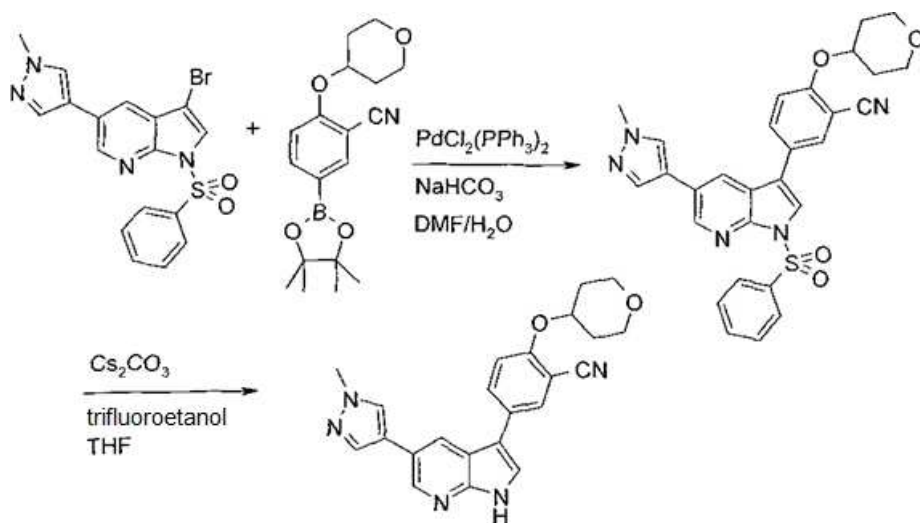
("A3")



a partir de 1-(bencensulfonil)-3-yodo-6-metoxi-pirrol-2,3-b]piridina; HPLC/MS (A): 2,71 min, [M+H] 350.

### Ejemplo 2

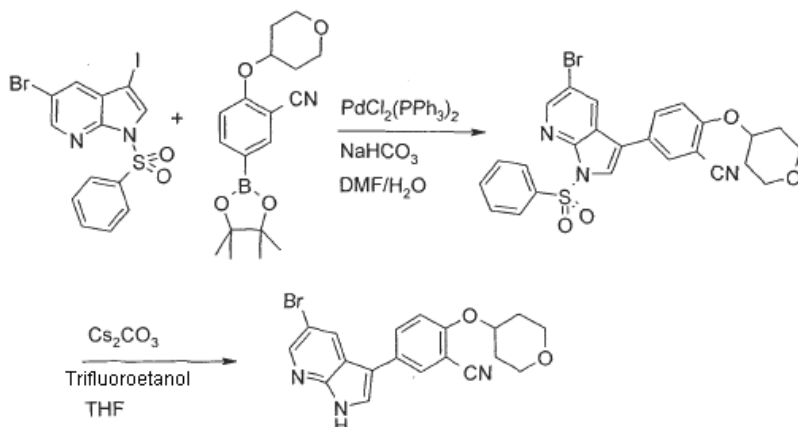
5 La preparación de 5-[5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A4") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



A partir de 1-(bencensulfonil)-3-bromo-5-(1-metilpirazol-4-il)pirrol-2,3-b]piridina (síntesis descrita en el documento WO 2009/054941) se prepara de manera análoga al Ejemplo 1 el compuesto 5-[5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo; cristales ligeramente amarillos; HPLC/MS (B): 1,92 min, [M+H] 400;

10  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,91 (d, J = 1,7, 1H), 8,53 (d, J = 2,0, 1H), 8,35 (d, J = 1,8, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,3, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,6, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,7, 3,7, 1H), 3,89 (m, 5H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

### Ejemplo de referencia 3



Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 4,63 g (10,0 mmol), 1-(bencen-sulfonyl)-5-bromo-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina, 3,62 g (11,0 mmol) 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo y 1,01 g (12,0 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 20 ml de DMF y 10 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 140 mg (0,20 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 5-[1-(bencensulfonyl)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales de color gris claro; HPLC/MS (A): 3,32 min, [M+H] 538/540;

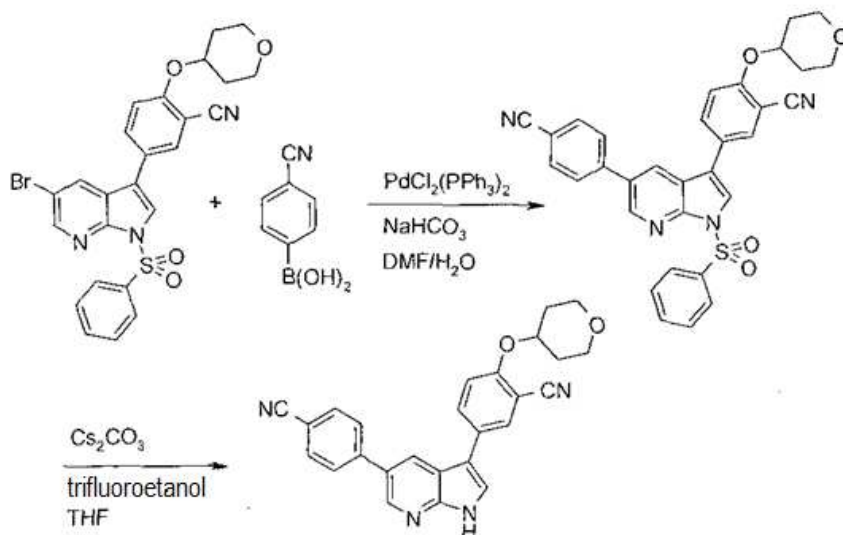
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8,57 (d, J = 2,1, 1H), 8,53 (d, J = 2,1, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,3, 1H), 8,16 (d, J = 7,3, 2H), 8,05 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,8, 2H), 7,44 (d, J = 9,0, 1H), 4,90 (dt, J = 11,7, 3,9, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,2, 3,2, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,69 (dtd, J = 12,1, 8,1, 3,8, 2H).

A una suspensión de 241 mg (0,45 mmol) 5-[1-(bencensulfonyl)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 4 ml de THF se añaden 4 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 438 mg (1,35 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (B): 2,32 min, [M+H] 398/400;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 12,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,1, 1H), 8,34 (d, J = 2,1, 1H), 8,07 (d, J = 2,3, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,9, 2,4, 1H), 7,40 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,6, 3,7, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,69 (dtd, J = 12,2, 8,1, 3,8, 2H).

#### Ejemplo 4

La preparación de 5-[5-(4-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A6") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 538 mg (1,00 mmol) de 5-[1-(bencen-sulfonyl)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo, 162 mg (1,10 mmol) de ácido 4-cianofenilborónico y 101 mg (1,20 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura durante 4 días. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo: 5-[1-(bencen-sulfonyl)-5-(4-cianofenil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (A): 3,55 min, [M+H] 561.

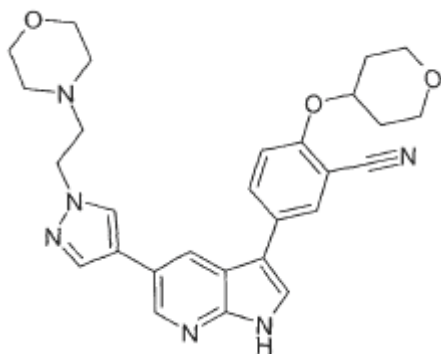
A una suspensión de 252 mg (0,45 mmol) de 5-[1-(bencensulfonyl)-5-(4-ciano-fenil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 4 ml de THF se añaden 4 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 439 mg (1,35 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80 °C, se enfría hasta temperatura ambiente y

se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-[5-(4-cianofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (B): 2,31 min, [M+H] 421;

- 5  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 12,15 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,1, 1H), 8,56 (d, J = 2,1, 1H), 8,14 (d, J = 2,3, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H), 8,04 (d, J = 8,5, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5, 2H), 7,42 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,69 (dtd, J = 12,2, 8,1, 3,8, 2H).

De manera análoga se prepararon:

5-[5-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A7")

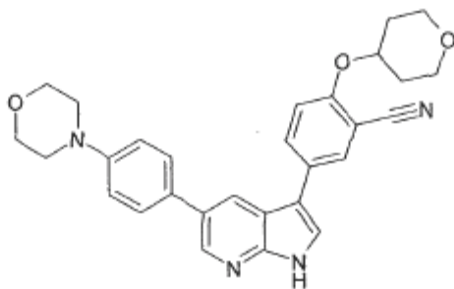


10

a partir de 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etil]morfolina;

HPLC/MS (B): 1,55 min, [M+H] 499;

5-[5-(4-morfolfomofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A8")

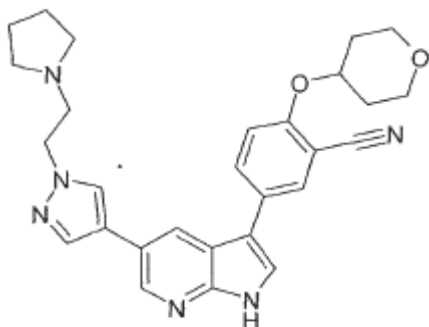


15

a partir de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-morfolina;

HPLC/MS (B): 2,26 min, [M+H] 481;

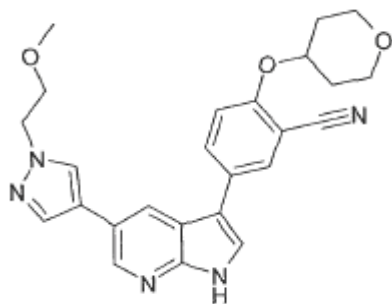
5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A9")



a partir de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol;

HPLC/MS (A): 1,83 min, [M+H] 483;

5-[5-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-il-oxi-benzonitrilo ("A10")



5

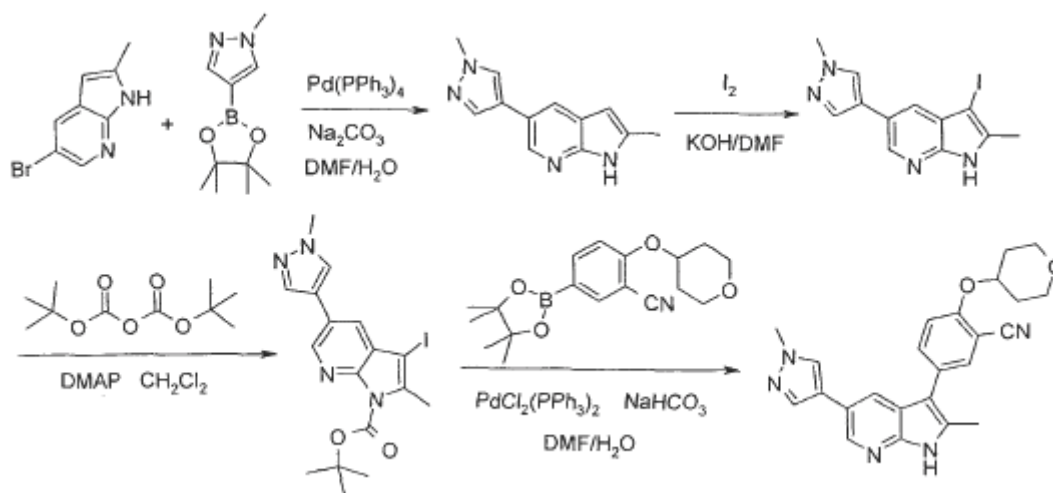
a partir de 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol;

HPLC/MS (A): 2,30 min, [M+H] 444;

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 11,90 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0, 1H), 8,36 (d, J = 2,0, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,3, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 4,29 (t, J = 5,4, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,74 (t, J = 5,4, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (dtd, J = 12,3, 8,1, 3,9, 2H).

### Ejemplo 5

La preparación de 5-[2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-il-oxi-benzonitrilo ("A11") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 2,11 g (10,0 mmol) de 5-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 3,54 g (17,0 mmol) de éster pinacólico de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico en 30 ml de DMF se vierte una solución de 3,18 g (30,0 mmol) de carbonato de sodio en 15 ml de agua. La mezcla se calienta hasta 80 °C, se mezcla con 462 mg (0,40 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se añaden 50 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de sólido gris; HPLC/MS (A): 1,68 min, [M+H] 213.

10 A una suspensión de 1,70 g (8,00 mmol) de 2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 8 ml de DMF se añaden 1,12 g (20,0 mmol) de hidróxido de potasio (en forma de polvo) y luego se añadió gota a gota una solución de 2,03 g (8,00 mmol) de yodo en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se divide entre acetato de etilo y solución diluida acuosa de hidrógeno-sulfato de sodio. Las partes insolubles se filtran por succión y se secan al vacío: 3-yodo-2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de polvo gris; HPLC/MS (A): 2,45 min, [M+H] 339.

15 De la fase orgánica se aísla más producto después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar.

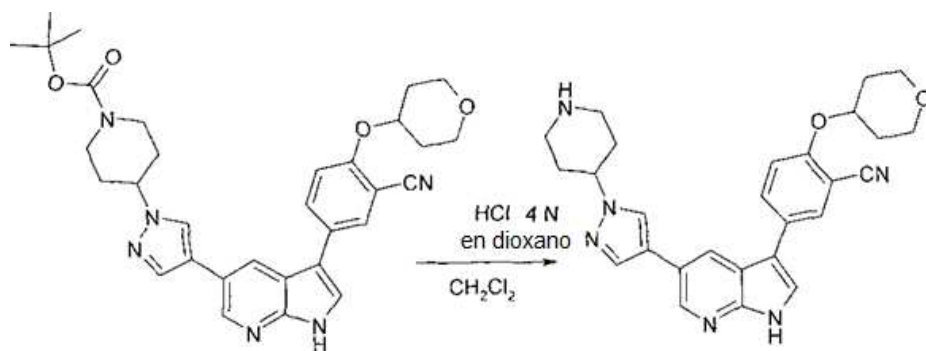
20 A una suspensión de 2,27 g (6,72 mmol) de 3-yodo-2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 14 ml de diclorometano se añaden gota a gota 82,1 mg (0,67 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina y luego una solución de 2,20 g (10,1 mmol) de di-ter-butildicarbonato en 7 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se lava dos veces con solución saturada de tiosulfato de sodio y una vez con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: ter-butil-3-yodo-2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (A): 3,35 min, [M+H] 439.

25 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 285 mg (0,65 mmol) de ter-butil-3-yodo-2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato, 213 mg (0,65 mmol) de 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo y 4,56 mg (6,5 μmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) en 1 ml de DMF se calienta hasta 80 °C. Después de añadir 65,5 mg (0,78 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio y 1 ml de agua, la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente: 5-[2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales de amarillo pálido; HPLC/MS (A): 2,45 min, [M+H] 414.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11,71 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,0, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0, 1H), 7,89 (d, J = 0,7, 1H), 7,79 (d, J = 2,2, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H), 7,44 (d, J = 8,8, 1H), 4,85 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 3,90 (m, 5H), 3,56 (ddd, 7=11,5, 8,4, 3,1, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,71 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,8, 2H).

### 35 Ejemplo 6

La preparación de 5-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo ("A12") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 Una solución de 96,7 mg (0,17 mmol) de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{3-[3-ciano-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (preparado a partir de éster ter-butílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico) en 1,6 ml de diclorometano se mezcla con 0,4 ml de una solución 0,4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se deja durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se divide entre diclorometano y solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa:

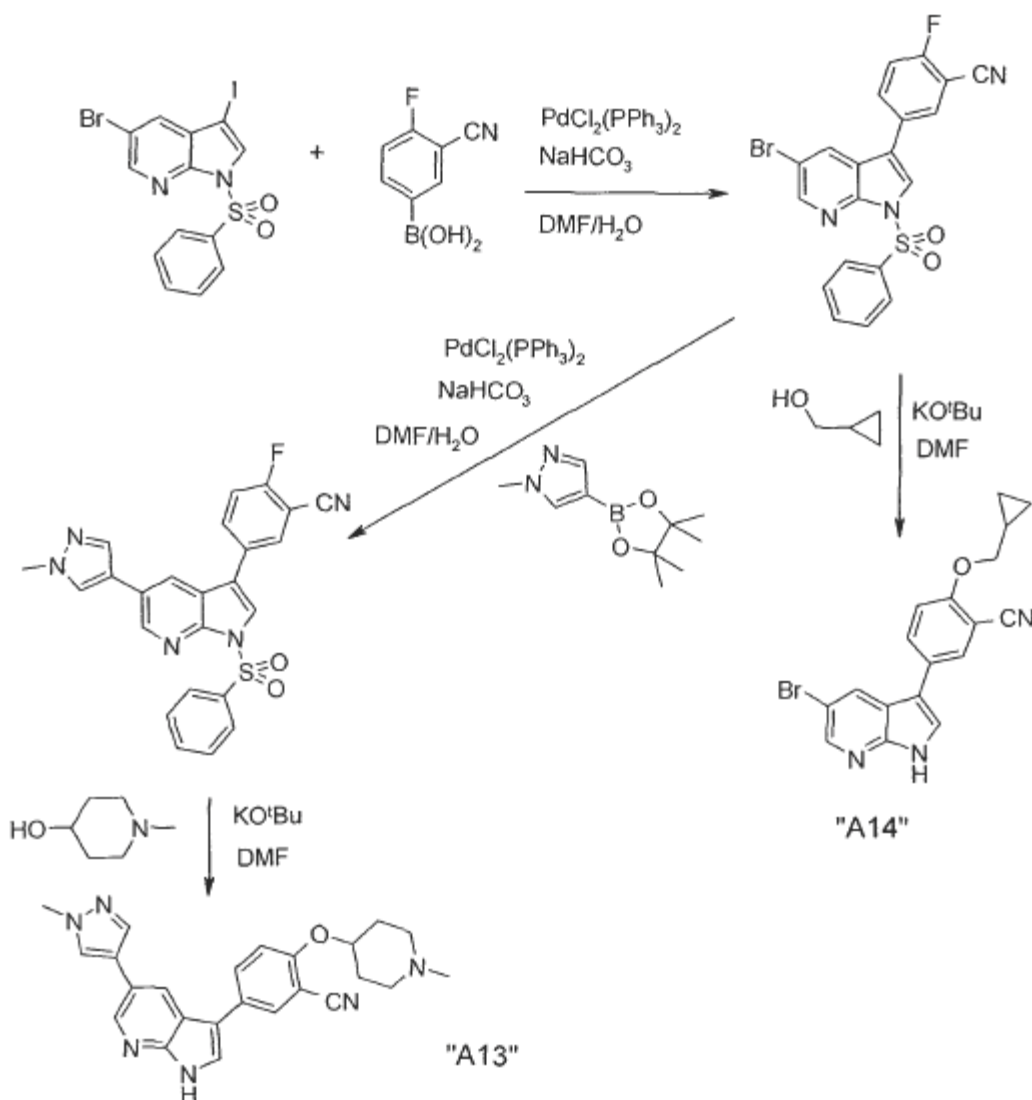
5-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoniitrilo en forma de polvo amarillo claro: HPLC/MS (B): 1,56 min, [M+H] 469;

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,94 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0, 1H), 8,41 (d, J = 2,0, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,9, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,25 (ddd, J = 11,6, 7,5, 4,1, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,3, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,06 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,74 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,8, 2H).

### Ejemplo 7

15 La preparación de 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzoniitrilo ("A13") y de 5-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)benzoniitrilo ("A14") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:





Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 4,63 g (10,0 mmol) de 1-(bencen-sulfonil)-5-bromo-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina, 1,81 g (11,0 mmol) de ácido (3-ciano-4-fluoro-fenil)borónico y 1,01 g (12,0 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 20 ml de DMF y 10 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 140 mg (0,20 mmol) de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y al vacío: 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo en forma de polvo marrón claro; HPLC/MS (B): 2,77 min, [M+H] 456/458.

5

A una solución mantenida bajo nitrógeno de 212 mg (2,93 mmol) de ciclopropil-metanol en 0,8 ml de DMF se añadieron bajo enfriamiento helado externo en forma sucesiva 269 mg (2,9 mmol) de ter-butanolato de potasio y una suspensión de 299 mg (0,67 mmol) 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo en 1,6 ml de DMF gegeben. La mezcla de reacción wird 20 horas a temperatura ambiente gerührt y luego se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo chromatografiert: 5-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo ("A14") en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (B): 2,32 min, [M+H] 398/400.

10

15

Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 2,28 g (5,00 mmol) de 5-[1-(bencen-sulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo, 1,14 g (5,50 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 504 mg (6,00 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 10 ml de DMF y 5 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añadieron 70 mg (0,10 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano / acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-(1-metil-pirazol-

20

4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo en forma de cristales de color gris claro; HPLC/MS (B): 2,45 min, [M+H] 458.

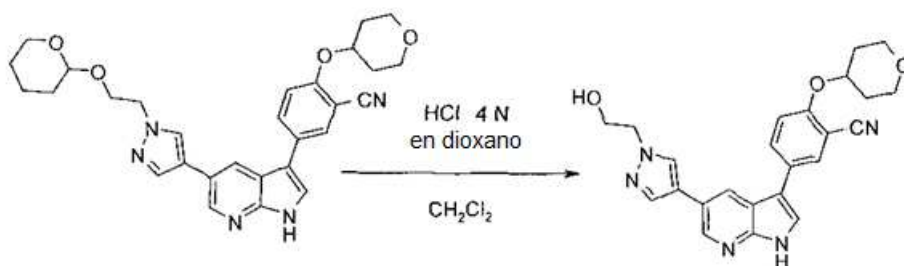
5 Una solución de 705  $\mu$ l (6,00 mmol) de 1-metil-4-piperidinol en 2 ml de DMF se mezcla bajo enfriamiento helado externo en forma sucesiva con 449 mg (4,00 mmol) de ter-butanolato de potasio y 457 mg (1,00 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-(1-metilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-fluoro-benzonitrilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 días a temperatura ambiente y luego se divide entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano como eluyente: 2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo ("A13") en forma de cristales de color amarillo claro;

10 HPLC/MS (A): 1,64 min, [M+H] 413;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,90 (d, J = 1,9, 1H), 8,53 (d, J = 2,0, 1H), 8,35 (d, J = 1,9, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,4, 1H), 7,89 (d, J = 2,6, 1H), 7,36 (d, J = 8,8, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

### Ejemplo 8

15 La preparación de 5-[5-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A15") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

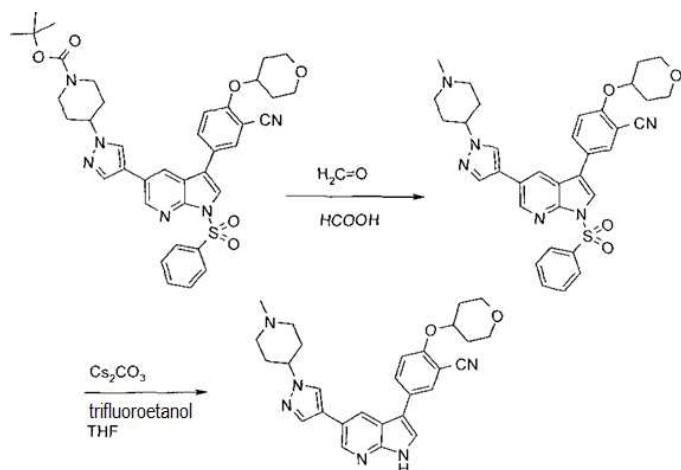


20 Una solución de 208 mg (0,405 mmol) de 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-5-(5-[1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo (preparado a partir de 1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol) en 7 ml de diclorometano se mezcla con 0,5 ml de una solución 0,4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla de reacción se deja durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se divide entre diclorometano y solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa: 5-[5-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo amarillo; HPLC/MS (A): 1,83 min, [M+H] 430;

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,90 (d, J = 2,2, 1H), 8,54 (d, J = 2,0, 1H), 8,35 (d, J = 1,9, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,2, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,3, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,7, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,85 (ddd, J = 11,8, 7,8, 3,9, 1H), 4,18 (t, J = 5,7, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,79 (t, J = 5,6, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (dtd, J = 12,3, 8,1, 3,8, 2H).

### Ejemplo 9

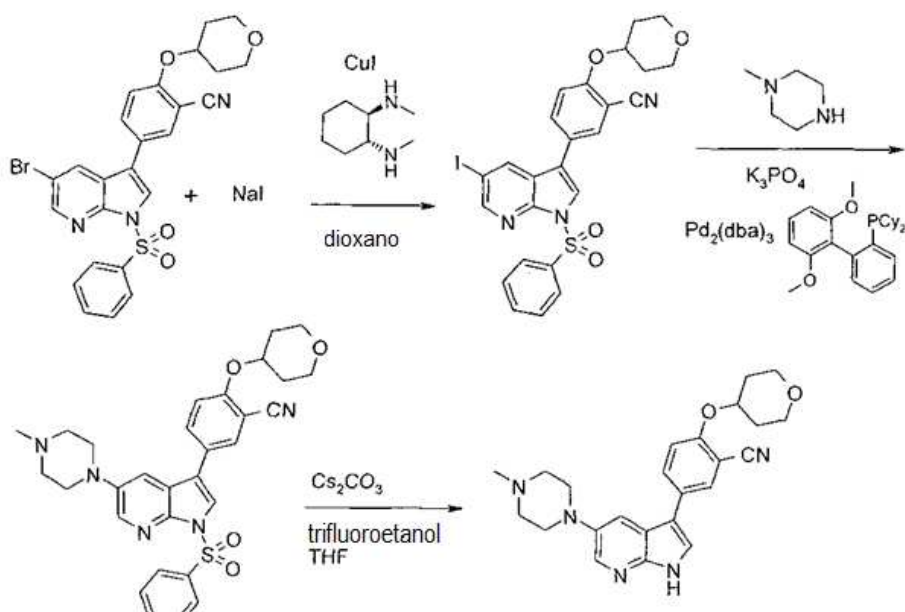
30 La preparación de 5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A16") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 5 A una solución de 201 mg (0,28 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(4-{1-bencensulfoil-3-[3-ciano-4-(tetrahidropiran-4-iloxi)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (preparado a partir de éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico) en 1,1 ml de ácido fórmico se agregan 0,07 ml de una solución acuosa al 35% de formaldehído. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 80 °C y luego se concentra al vacío. El residuo se divide entre NaOH 2 N y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 5-{1-bencensulfoil-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo en forma de polvo blanco; HPLC/MS (A): 2,17 min, [M+H] 623.
- 10 Una solución de 105 mg (0,168 mmol) de 5-{1-bencensulfoil-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzonitrilo en 1,4 ml de THF se mezcla con 1,4 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 164 mg (0,51 mmol) de carbonato de cesio y 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (A): 1,83 min, [M+H] 483;
- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11,92 (d, J = 1,7, 1H), 8,55 (d, J = 2,0, 1H), 8,35 (d, J = 1,9, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,3, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H), 7,99 (d, J = 0,5, 1H), 7,90 (d, J = 2,5, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 4,13 (td, J = 10,0, 4,6, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 2,87 (d, J = 8,5, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (m, 8H), 1,69 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,9, 2H).

### Ejemplo 10

La preparación de 5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A17") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 A una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 538 mg (1,00 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo, 315 mg (2,10 mmol) de yoduro de sodio y 9,5 mg (0,050) de yoduro de cobre (I) en 2,0 ml de dioxano se añaden 15  $\mu$ l de trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo incoloro; HPLC/MS (A): 3,34 min, [M+H] 586.

10 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 385 mg (0,662 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo, 220 mg (1,04 mmol) de fosfato tripotásico, 0,124 ml (1,11 mmol) de 1-metilpiperazina, 24,3 mg (0,06 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 6,8 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilideno)acetato de paladio en 1 ml de tolueno se calienta hasta 110 °C y a esta temperatura se agita durante 4 días. La mezcla de reacción se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo amarillo; HPLC/MS (A): 2,11 min, [M+H] 558.

15 Una solución de 14 mg (0,025 mmol) 5-[1-(bencensulfonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 0,3 ml de THF se mezcla con 0,3 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 25 mg (0,076 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo amarillo claro; HPLC/MS (A): 1,71 min, [M+H] 418;

20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11,71 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4, 1H), 7,99 (d, J = 2,3, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H), 7,82 (d, J = 2,6, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,9, 1H), 4,83 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 3,18 (bs, 3H), 2,6 (señal amplia, 8H), 2,02 (m, 2H), 1,69 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,8, 2H).

### Ejemplo 11

La preparación de

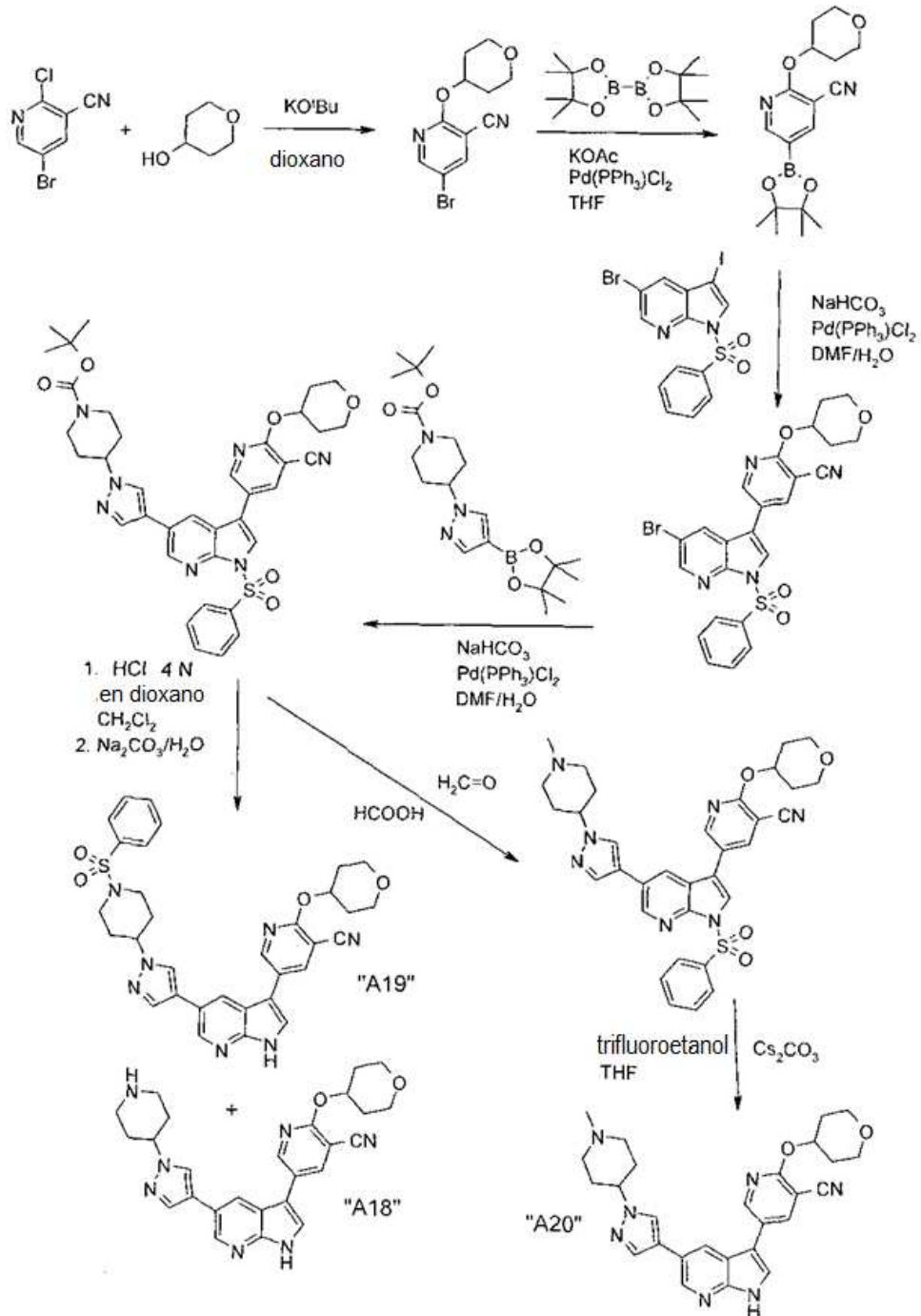
5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo ("A18"),

30 5-[5-[1-[1-(bencensulfonil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo ("A19") y

4-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-

tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A20")

se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 2,32 g (22,7 mmol) de tetrahidropiran-2-ol en 10 ml de dioxano se añaden bajo enfriamiento helado externo 2,55 g (22,7 mmol) de ter-butanolato de potasio. Luego se añade gota a gota a la suspensión producida una solución de 2,47 g (11,4 mmol) de nitrilo de ácido 5-bromo-2-cloronicotínico en 10 ml de dioxano y la mezcla de reacción se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: nitrilo de ácido 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotínico en forma de cristales incoloros; HPLC/MS (B): 2,23 min, [M+H] 283/285.

10 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 1,50 g (5,30 mmol) de nitrilo de ácido 5-bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotínico y 1,75 g (6,89 mmol) de bis(pinacoloto)diboro en 10 ml de THF se mezcla con 1,56 g (15,9 mmol) de acetato de potasio seco y se agita durante 40 minutos a 40 °C. Luego se añaden 74 mg (0,11 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-carbonitrilo en forma de aceite amarillo; HPLC/MS (A): 3,09 min, [M+H] 331.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8,59 (d, J = 1,9, 1H), 8,30 (d, J = 1,9, 1H), 5,40 (tt, J = 8,3, 4,0, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (ddd, >11,7, 8,8, 3,0, 2H), 2,03 (ddd, J = 7,8, 3,8, 2,1, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,30 (s, 12H).

20 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno de 1,11 g (2,41 mmol) de 1-(bencensulfonil)-2-bromo-3-yodo-pirrol[2,3-b]piridina, 864 mg (2,65 mmol) de 2-tetrahidropiran-4-iloxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-carbonitrilo y 243 mg (2,89 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 5 ml de DMF y 2,5 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 34 mg (0,05 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (I). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y a esta temperatura se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano / acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo en forma de polvo beige; HPLC/MS (A): 3,33 min, [M+H] 539/541.

30 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 696 mg (1,29 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo, 535 mg (1,42 mmol) de éster ter-butílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico y 130 mg (1,55 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 2,6 ml de DMF y 1,3 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 18 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 4 días. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo: ter-butil-4-[4-[1-(bencensulfonil)-3-(5-cian-6-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)pirrol[2,3-b]piridin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en forma de espuma amarillenta; HPLC/MS (A): 3,37 min, [M+H] 710.

40 Una solución de 397 mg (0,56 mmol) de ter-butil-4-[4-[1-(bencensulfonil)-3-(5-cian-6-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)pirrol[2,3-b]piridin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en 5 ml de diclorometano se mezcla con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se separa por HPLC preparativa:

5-[5-[1-[1-(bencensulfonil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo ("A19") en forma de polvo amarillento; HPLC/MS (A): 2,77 min, [M+H] 610;

45  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 12,00 (d, >2,2, 1H), 8,89 (d, >2,5, 1H), 8,62 (d, >2,5, 1H), 8,55 (d, >1,9, 1H), 8,42 (d, >1,7, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, >2,7, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (t, >7,5, 2H), 5,38 (tt, >8,3, 3,9, 1H), 4,25 (tt, >11,1, 4,0, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,77 (d, >12,1, 2H), 3,56 (ddd, >11,6, 8,9, 2,9, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,75 (m, 2H);

formiato de 4-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo ("A18") en forma de polvo incoloro; HPLC/MS (A): 1,81 min, [M+H] 470;

50 A una solución de 396 mg (0,56 mmol) de ter-butil-4-[4-[1-(bencensulfonil)-3-(5-cian-4-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)pirrol[2,3-b]piridin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en 2,2 ml de ácido fórmico se añaden 0,13 ml de una solución acuosa al 35% de formaldehído. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a 80 °C y luego se concentra al vacío. El residuo se divide entre NaOH 2 N y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-[1-(1-metil-4-piperidil)-pirazol-4-il]pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-

55

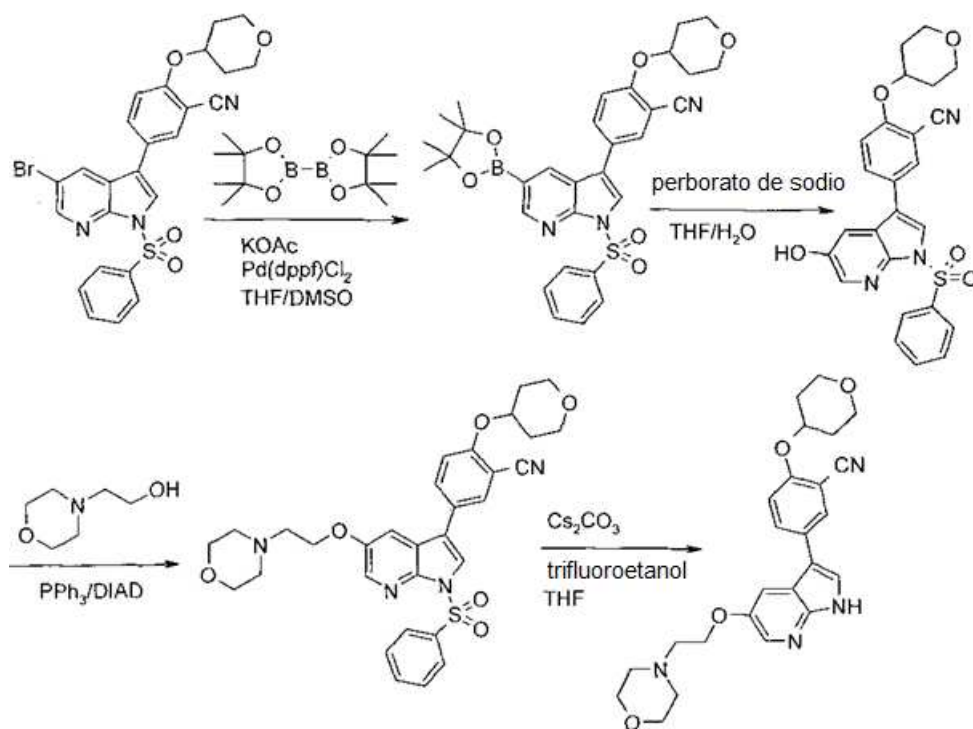
carbonitrilo en forma de polvo blanco; HPLC/MS (A): 2,21 min, [M+H] 624.

5 Una solución de 208 mg (0,334 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo en 2,8 ml de THF se mezcla con 2,8 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 326 mg (1,00 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12,00 (d, >2,4, 1H), 8,90 (d, >2,5, 1H), 8,62 (d, >2,5, 1H), 8,57 (d, >2,0, 1H), 8,44 (d, >1,9, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, >2,7, 1H), 5,38 (tt, >8,3, 4,0, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,8, 3,0, 2H), 2,93 (d, J = 9,0, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,75 (m, 2H).

### Ejemplo 12

La preparación de 5-[5-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A21") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



15 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 1,08 g (2,00 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo y 559 mg (2,20 mmol) de bis(pinacolato)diboro en 4 ml de THF se mezcla con 2 ml de DMSO y 393 mg (4,00 mmol) de acetato de potasio seco. Luego se añaden 82 mg (0,10 mmol) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencen-sulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de aceite marrón altamente viscoso; HPLC/MS (A): 3,50 min, [M+H] 586.

25 Una suspensión de 274 mg (0,468 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 1 ml de THF se mezcla con 180 mg (1,17 mmol) de perborato de sodio tetrahidrato y 1 ml de agua. La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con THF y se filtra. El filtrado se evapora al vacío; el residuo se extrae en agua y se mezcla con 0,5 ml de HCl 1 N. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua, se seca al aire y luego se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo ligeramente amarillo; HPLC/MS (A): 2,72 min, [M+H] 476.

5 A una solución de 139 mg (0,292 mmol) 5-[1-(bencensulfonil)-5-hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo, 57 mg (0,44 mmol) de N-(2-hidroxi-etil)-morfolina y 115 mg (0,44 mmol) de trifetilfosfina en 3 ml de THF se añaden gota a gota 88,5 mg (0,44 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se evapora y luego se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente: 5-[1-(bencensulfonil)-5-(2-morfolinoetoxi)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de espuma blanca; HPLC/MS (A): 2,13 min, [M+H] 589.

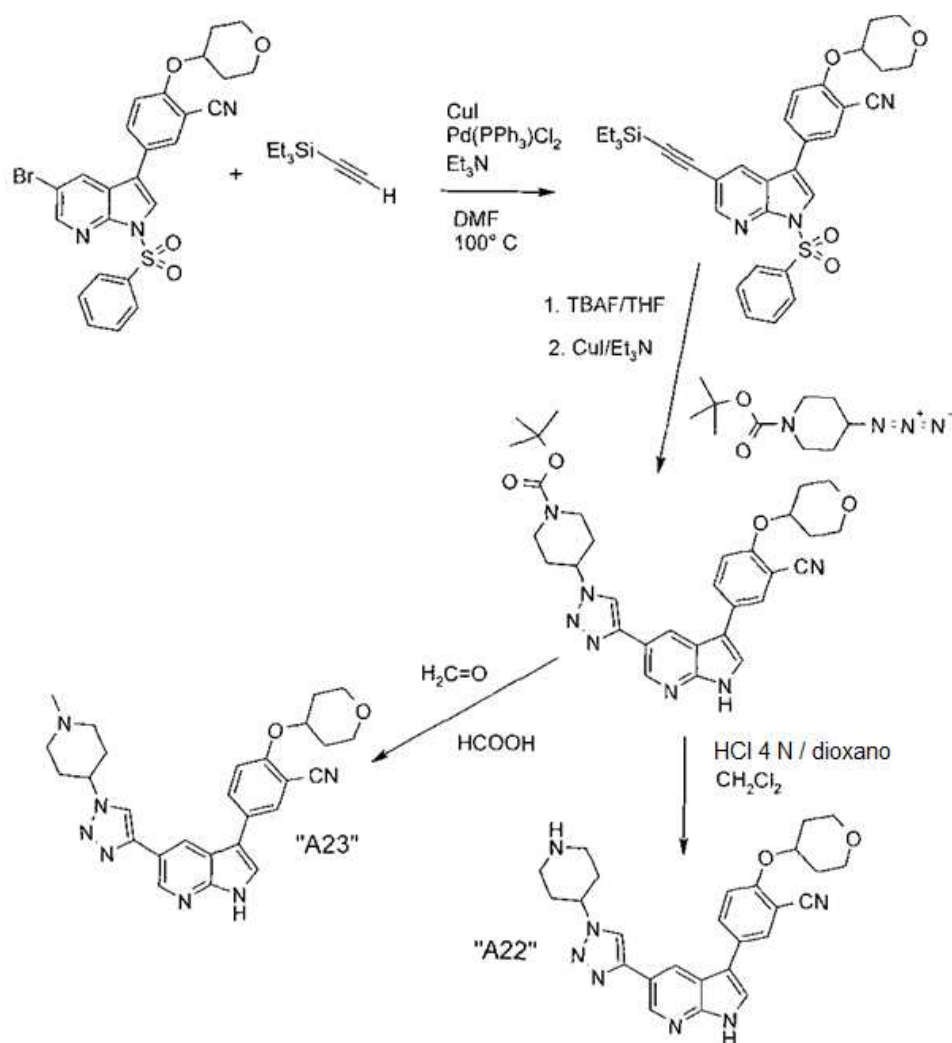
10 Una suspensión de 125 mg (0,334 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-(2-morfolino-etoxi)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 1 ml de THF se mezcla con 1 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 207 mg (0,64 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[5-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo ligeramente amarillo; HPLC/MS (A): 1,75 min, [M+H] 449;

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11,79 (d, J = 1,7, 1H), 8,03 (d, J = 2,6, 1H), 8,0 (d, J = 2,3, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H), 7,86 (d, J = 2,7, 1H), 7,79 (d, J = 2,5, 1H), 7,39 (d, J = 8,9, 1H), 4,83 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 4,21 (t, J = 5,8, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,56 (m, 6H), 2,73 (t, J = 5,7, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,69 (dtd, J = 12,3, 8,1, 3,8, 2H).

### Ejemplo 13

La preparación de 5-[5-[1-(4-piperidil)triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A22") y 5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo ("A23") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

20





5 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 538 mg (1,00 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 5 ml de DMF se añaden 70,1 mg (0,10 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), 5,7 mg (0,03 mmol) de yoduro de cobre (I), 416 µl (3,0 mmol) de trietilamina y 351 mg (2,50 mmol) de trietilsililacetileno. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 100 °C. Se enfría hasta temperatura ambiente y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con HCl 0,1 N, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se extrae en ter-butilmetiléter, la suspensión se calienta y se filtra rápidamente por succión. El filtrado se evapora y el residuo se cristaliza en ciclohexano: 5-[1-(bencensulfonil)-5-(2-trietilsilil-etinil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de polvo gris claro; HPLC/MS (A): 4,08 min, [M+H] 598.

10 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 466 mg (0,779 mmol) de 5-[1-(bencensulfonil)-5-(2-trietilsililetinil)pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en 5 ml de THF se vierten 1 ml (1 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añaden 216 µl (1,56 mmol) de trietilamina, 211 mg (0,934 mmol) de ter-butil-4-azidopiperidin-1-carboxilato y 7,4 mg (0,04 mmol) de yoduro de cobre (I). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C y luego se evapora al vacío. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol/acetato de etilo como eluyente: ter-butil-4-[4-[3-(3-ciano-4-tetrahidropiran-4-iloxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en forma de sólido de color crema; HPLC/MS (A): 2,77 min, [M+H] 570.

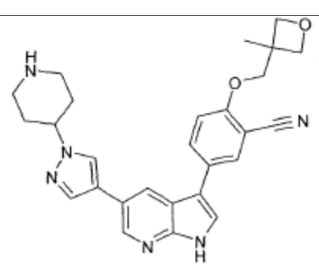
20 Una solución de 138 mg (0,24 mmol) de ter-butil-4-[4-[3-(3-ciano-4-tetrahidropiran-4-iloxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en 1 ml de diclorometano se mezcla con 0,5 ml de una solución 0,4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con acetona y se seca al vacío: clorhidrato de 5-[5-[1-(4-piperidil)-triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de sólido amarillo; HPLC/MS (A): 1,77 min, [M+H] 470;

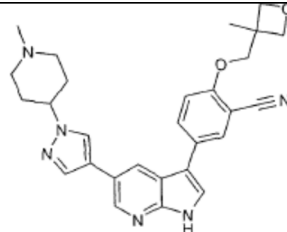
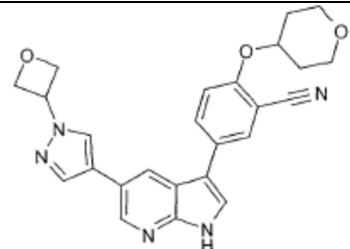
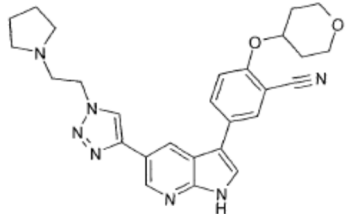
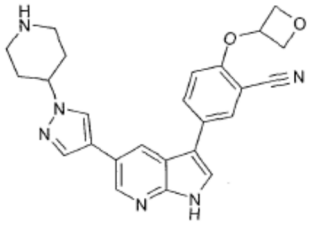
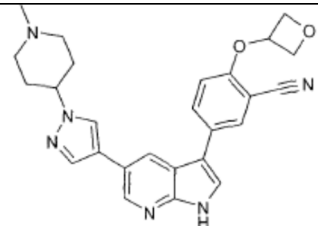
25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12,11 (d, >1,8, 1H), 9,10 (d, > 9,9, 1H), 8,88 (d, >9,8, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,66 (d, >1,6, 1H), 8,07 (d, > 2,3, 1H), 8,02 (dd, >8,8, 2,3, 1H), 7,97 (d, >2,6, 1H), 7,46 (d, >9,0, 1H), 4,88 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 3,45 (d, J = 13,0, 2H), 3,16 (q, J = 12,3, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (dtd, J = 12,3, 8,1, 3,8, 2H).

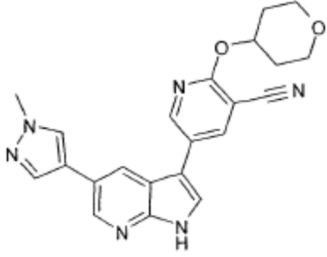
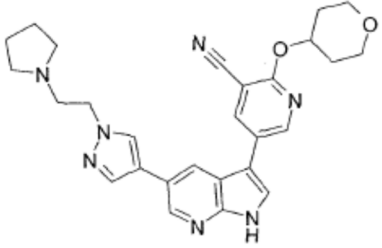
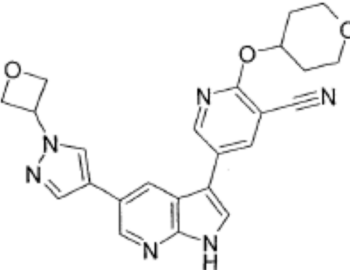
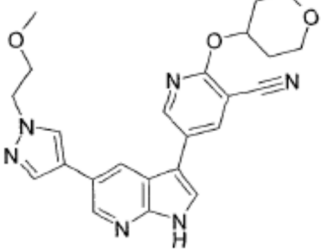
30 A una solución de 138 mg (0,243 mmol) de ter-butil-4-[4-[3-(3-cian-4-tetrahidro-piran-4-iloxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato en 0,5 ml de ácido fórmico se añaden 0,06 ml de una suspensión acuosa al 35% de formaldehído. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 80 °C y luego se evapora. El residuo se divide entre diclorometano y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo en forma de sólido incoloro; HPLC/MS (A): 1,75 min, [M+H] 484;

35 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12,05 (d, J = 2,1, 1H), 8,79 (d, J = 1,9, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,7, 1H), 8,06 (d, J = 2,3, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 2,3, 1H), 7,96 (d, J = 2,6, 1H), 7,45 (d, J = 8,9, 1H), 4,85 (tt, J = 7,8, 3,8, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 11,4, 8,3, 3,1, 2H), 2,91 (d, J = 9,3, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 8H), 1,70 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,8, 2H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

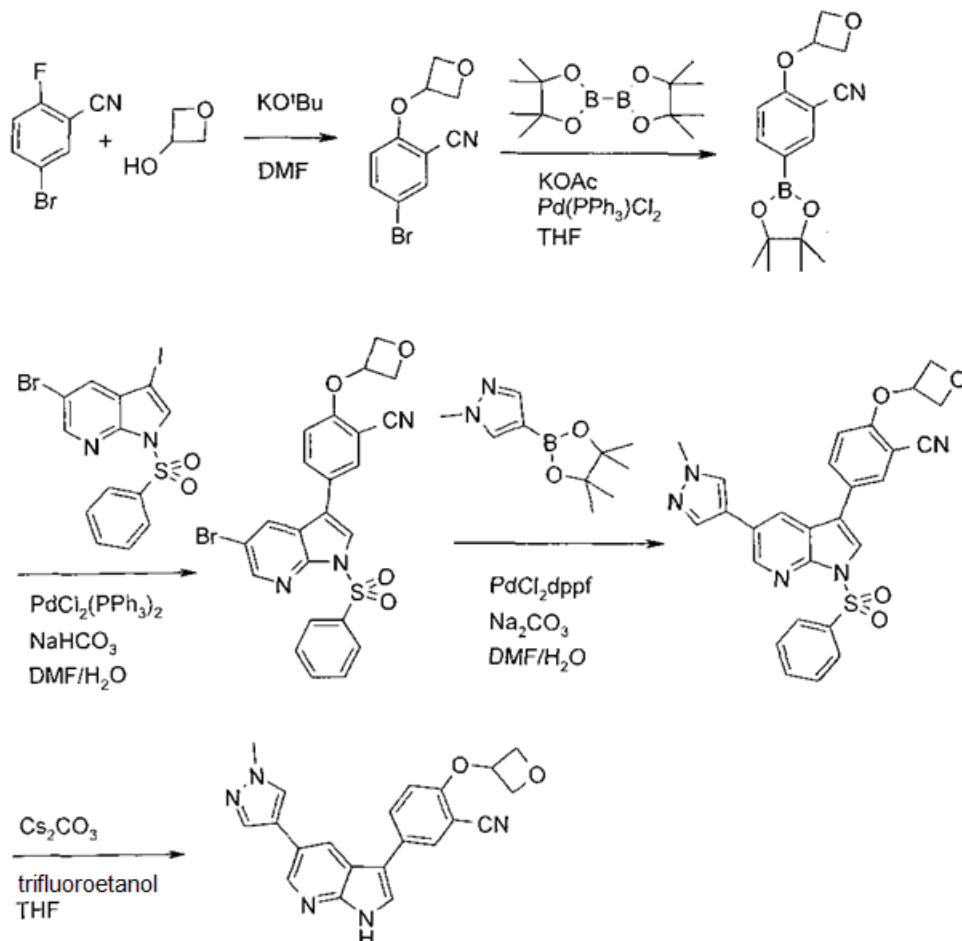
Compuest o N.º	Estructura y/o nombre	Ejemplo de síntesis análogo
"A24"	 <p>2-[(3-metioxetan-3-il)metoxi]-5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo HPLC/MS (A): 1,81 min, [M+H] 469</p>	6

"A25"	 <p>2-[(3-metiloxetan-3-il)metoksi]-5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzotrilo</p>	9
"A26"	 <p>5-[5-[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzotrilo HPLC/MS (C): 1,65 min, [M+H] 442</p>	4
"A27"	 <p>5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)triazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzotrilo HPLC/MS (C): 1,37 min, [M+H] 484</p>	13
"A28"	 <p>2-(oxetan-3-iloxi)-5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]benzotrilo</p>	6
"A29"	 <p>5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)benzotrilo</p>	9

"A230"	 <p>5-[5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo HPLC/MS (A): 2,29 min, [M+H] 401</p>	11
"A33"	 <p>5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo HPLC/MS (A): 1,81 min, [M+H] 484</p>	11
"A37"	 <p>5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo HPLC/MS (A): 2,28 min, [M+H] 443</p>	11
"A38"	 <p>5-[5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo HPLC/MS (C): 1,70 min, [M+H] 445</p>	11

## Ejemplo 14

La preparación de 5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo ("A31") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 4,44 g (60,0 mmol) de 3-hidroxioxetano en 50 ml de DMF se añaden bajo enfriamiento helado externo 6,73 g (60,0 mmol) de ter-butanolato de potasio. Luego se añade por goteo a la solución amarilla producida una solución de 10,0 g (50,0 mmol) de 5-bromo-2-fluorbenzonitrilo en 50 ml de DMF y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 700 ml de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 5-bromo-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en forma de polvo blanco; HPLC/MS (A): 2,42 min, [M+H] 254/256.

15 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 9,66 g (38,0 mmol) de 5-bromo-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo y 10,1 g (39,9 mmol) de bis(pinacolato)diboro en 80 ml de THF wird con 7,46 g (76,0 mmol) de acetato de potasio seco y 533 mg (0,76 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se condensa. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo en forma de cristales blancos; HPLC/MS (A): 2,83 min, [M+H] 302;

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 7,91 (d, J = 1,6, 1H), 7,86 (dd, >8,5, 1,5, 1H), 6,90 (d, > 8,5, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,58 (dd, >7,8, 4,7, 2H), 1,29 (s, 12H).

20 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 4,63 g (10,0 mmol) de 1-(bencensulfonil)-4-bromo-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina, 3,31 g (11,0 mmol) de 2-(oxetan-3-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo y 1,01 g (12,0 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 20 ml de DMF y 10 ml de agua se calienta bajo agitación a 80 °C. Luego se añaden 140 mg (0,20 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. El producto crudo se cristaliza en

isopropanol: 5-(1-bencensulfonil-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en forma de polvo gris claro; HPLC/MS (A): 3,14 min, [M+H] 510/512.

5 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 510 mg (1,00 mmol) de 5-(1-bencen-sulfonil-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo, 229 g (1,10 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 127 mg (1,20 mmol) carbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calienta bajo agitación a 80 °C. Luego se añaden 16 mg (0,02 mmol) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente: 5-[1-bencensulfonil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en forma de vidrio marrón claro; HPLC/MS (C): 1,90 min, [M+H] 512.

15 Una solución de 338 mg (0,66 mmol) de 5-[1-bencensulfonil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en 2 ml de THF se mezcla con 2 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 642 mg (1,97 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en forma de polvo amarillento; HPLC/MS (C): 1,58 min, [M+H] 372; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11,92 (d, >2,0, 1H), 8,52 (d, >2,0, 1H), 8,35 (d, >1,9, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, >2,3, 1H), 8,02 (dd, >8,7, 2,3, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, >2,7, 1H), 6,94 (d, >8,8, 1H), 5,50 (p, >5,7, 1H), 5,00 (t, >6,9, 2H), 4,64 (dd, >7,7, 4,9, 2H), 3,89 (s, 3H).

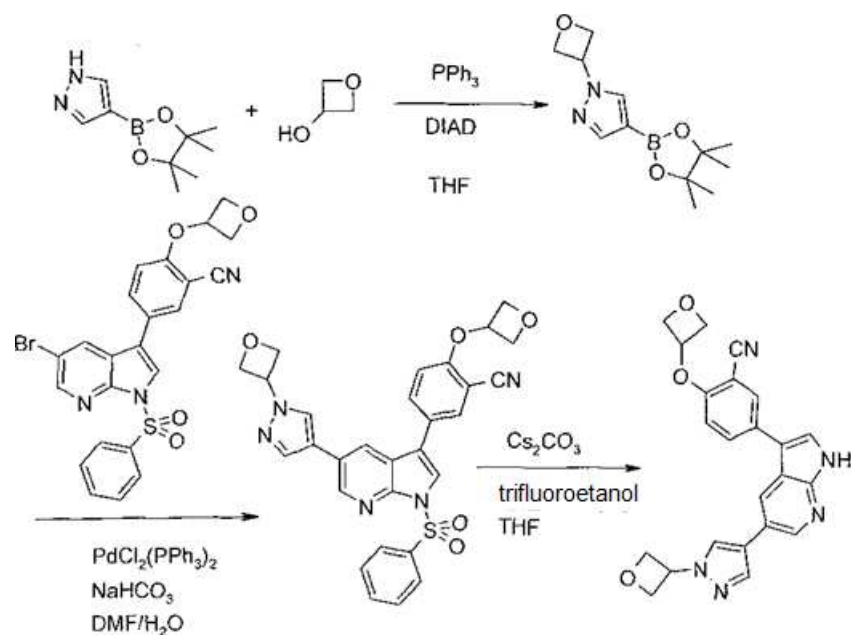
20 De manera análoga se obtiene 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo ("A32"), beiges Pulver; HPLC/MS (A):

2,26 min, [M+H] 400;

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11,91 (s, 1H), 8,53 (d, >2,0, 1H), 8,36 (d, >2,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (dq, >4,6, 2,3, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, >1,2, 1H), 7,38 (d, >9,5, 1H), 4,55 (d, >5,8, 2H), 4,35 (d, >5,9, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

## 25 Ejemplo 15

La preparación de 2-(oxetan-3-iloxi)-5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo ("A34") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



30 A una solución de 3,88 g (20,0 mmol) de éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico, 1,78 g (48,0 mmol) de oxetan-3-ol y 6,29 g (24,0 mmol) de trifenilfosfina en 40 ml de THF se añaden gota a gota 4,76 ml (24,0 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden nuevamente 1,78 g (48,0 mmol) de oxetan-3-ol, 6,29 g (24,0 mmol) de trifenilfosfina y 3,00 ml (15,1 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se evapora y el residuo se extrae en ciclohexano. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con ciclohexano. El filtrado se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente: 1-oxetan-3-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en forma de aceite amarillo;

- 5 HPLC/MS (A): 2,10 min, [M+H] 251; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,07 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,60 (p, J = 6,9, 1H), 4,89 (m, 4H), 1,25 (s, 12H).

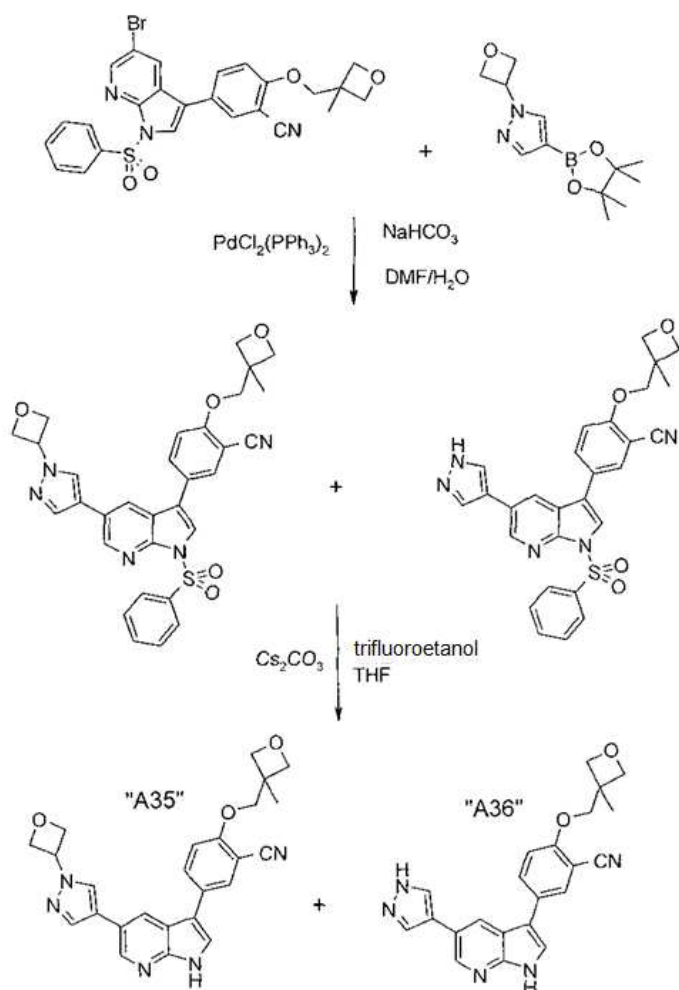
- 10 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 357 mg (0,70 mmol) de 5-(1-bencen-sulfonil-5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo, 385 mg (1,54 mmol) de 1-oxetan-3-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 141 mg (1,68 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 2 ml de DMF y 1 ml de agua se calienta bajo agitación a 80 °C. Luego se añaden 20 mg (0,028 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 44 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente: 5-[1-bencensulfonil-5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en forma de espuma amarillenta; HPLC/MS (C): 1,89 min, [M+H] 554.

- 15 Una solución de 249 mg (0,45 mmol) 5-[1-bencensulfonil-5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo en 3 ml de THF se mezcla con 2 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 441 mg (1,97 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evapora, se extrae en agua y se filtra. El residuo se lava con agua, se seca y se recristaliza en dimetilsulfóxido: 2-(oxetan-3-iloxi)-5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo en forma de cristales blancos; HPLC/MS (C): 1,59 min, [M+H] 414;

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 11,95 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,7, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,6, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,1, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,2, 1H), 7,92 (d, J = 2,3, 1H), 6,95 (d, J = 8,8, 1H), 5,61 (p, J = 7,0, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,96 (m, 4H), 4,64 (dd, J = 7,3, 5,0, 2H).

#### Ejemplo 16

- 25 La preparación de 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo ("A35") y 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo ("A36") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 Una suspensión obtenida bajo nitrógeno 377 mg (0,70 mmol) de 5-(1-bencen-sulfonil-5-bromo-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzocnitrilo, 367 mg (1,47 mmol) de 1-oxetan-3-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 118 mg (1,40 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio en 1,4 ml de DMF y 0,7 ml de agua se calienta bajo agitación a 40 °C. Luego se añaden 20 mg (0,03 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 44 horas. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol como eluyente: mezcla de 5-[1-bencensulfonil-5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzocnitrilo {HPLC/MS (B): 2,82 min, [M+H] 582} y 5-[1-bencensulfonil-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-benzocnitrilo {HPLC/MS (B): 2,71 min, [M+H] 526} en forma de espuma blanca; cantidad 371 mg.

10 La mezcla así obtenida se suspende en 2,6 ml de THF y 2,6 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y se mezcla con 530 mg (1,63 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión se agita durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen dos productos:

15 2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1-oxetan-3-ilmetoxi-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-benzocnitrilo en forma de polvo blanco; HPLC/MS (B): 2,26 min, [M+H] 442;

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11,94 (s, 1H), 8,57 (d, >2,0, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, >2,0, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,92 (d, >1,3, 1H), 7,38 (d, >9,5, 1H), 5,61 (p, >6,9, 1H), 4,96 (m, 4H), 4,55 (d, >5,8, 2H), 4,35 (d, >5,9, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,43 (s, 3H);

2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-benzocnitrilo en forma de polvo beige; HPLC/MS (B): 2,14 min, [M+H] 386;

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11,90 (d, >2,1, 1H), 8,57 (d, >1,9, 1H), 8,40 (d, >1,8, 1H), 8,17 (bs, 2H), 8,08

## ES 2 661 256 T3

(m, 2H), 7,91 (d, >2,6, 1H), 7,38 (d, >9,5, 1H), 4,55 (d, >5,8, 2H), 4,35 (d, >5,9, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,43 (s, 3H).

Valores de IC<sub>50</sub> de compuestos inhibidores de TBK1 e IKKs según la invención

Compuesto N.º	Ensayo enzimático de TBK1 IC50 [nM]	Ensayo enzimático de IKKs IC50 [nM]	Ensayo enzimático de TBK1 + IKKs IC50 [nM]
"A1"	A	A	C
"A2"	B	B	
"A3"	C	C	
"A4"	A	A	B
"A5"	C	C	
"A6"	A	B	
"A7"	A	A	B
"A8"	A	A	C
"A9"	A	A	B
"A10"	A	A	A
"A11"	A	B	
"A12"	A	A	B
"A13"	A	A	C
"A14"	C	C	
"A15"	A	A	A
"A16"	A	A	A
"A17"	B	B	C
"A18"	A	A	B
"A19"	B	B	
"A20"	A	A	B
"A21"	A	A	B
"A22"	A	A	B
"A23"	A	A	B ,
"A24"	A	A	B
"A26"	A	A	A
"A27"	A	A	B
"A30"	A	A	B
"A31"	A	A	C
"A32"	A	A	B
"A33"	A	A	B
"A34"	A	A	C
"A35"	A	A	B
"A36"	A	A	C
"A37"	A	A	C
"A38"	A	A	B



IC<sub>50</sub>: < 0,3 µM = A   0,3 - 3 µM = B   3-50 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A: viales de inyección**

5 Una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico se regula en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra bajo esterilidad, se envasa en viales de inyección, se liofiliza en condiciones de esterilidad y se cierra herméticamente bajo esterilidad. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B: supositorios**

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

**Ejemplo C: solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> • 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> • 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas oftálmicas.

15 **Ejemplo D: ungüento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: comprimidos**

20 Una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime de forma usual en comprimidos, de modo tal que cada comprimido comprenda 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: grageas**

De manera análoga al Ejemplo E, se prensan comprimidos, que luego se recubren usualmente con un revestimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: cápsulas**

25 1 kg de principio activo se envasan usualmente en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

**Ejemplo H: ampollas**

30 Una solución de 1 kg de un principio activo según la invención se filtra bajo esterilidad en 60 l de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones de esterilidad y se cierra herméticamente bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

Compuesto	Nombre
"A4"	5-[5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A6"	5-[5-(4-cianofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A7"	5-[5-[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A8"	5-[5-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A9"	5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A10"	5-[5-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A11"	5-[2-metil-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A12"	5-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-benzonitrilo
"A13"	2-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-benzonitrilo
"A14"	5-(5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(ciclopropilmetoxi)benzonitrilo
"A15"	5-[5-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A16"	5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A17"	5-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A18"	5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo
"A19"	5-[5-[1-[1-(bencensulfonil)-4-piperidil]pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridin-3-carbonitrilo
"A20"	5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A21"	5-[5-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A22"	5-[5-[1-(4-piperidil)triazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A23"	5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)triazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A24"	2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A25"	2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A26"	5-[5-[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo

"A27"	5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-ilet)triazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-benzonitrilo
"A28"	2-(oxetan-3-iloxi)-5-[5-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A29"	5-[5-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)benzonitrilo
"A30"	5-[5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iloxi-piridine-3-carbonitrilo
"A31"	5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-(oxetan-3-iloxi)-benzonitrilo
"A32"	2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A33"	5-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo
"A34"	2-(oxetan-3-iloxi)-5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A35"	2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A36"	2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]benzonitrilo
"A37"	5-[5-(1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo
"A38"	5-[5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-nicotinonitrilo

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones.

- 5 2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, así como opcionalmente adyuvantes y/o excipientes.
- 10 3. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, para usar para el tratamiento de cáncer, shock séptico, glaucoma primaria de ángulo abierto (POAG), hiperplasia, aterosclerosis, retinopatía, osteoartritis, endometriosis, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjörgren, síndrome de Aicardi-Goutières, lupus Chilblain, vasculopatía retinal, leucodistrofia cerebral (RVCL), esclerosis sistémica, miositis, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 (NIDDM) y/o síndrome metabólico.
- 15 4. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para usar para el tratamiento de tumores, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 se administra en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador del receptor es estrógenos, 2) modulador del receptor de andrógenos, 3) modulador del receptor retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de HIV-proteasa, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.
- 20 5. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros fisiológicamente inocuos para usar para el tratamiento de tumores, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 se administra en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador del receptor es estrógenos, 2) modulador del receptor de andrógenos, 3) modulador del receptor retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de HIV-proteasa, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.
- 25