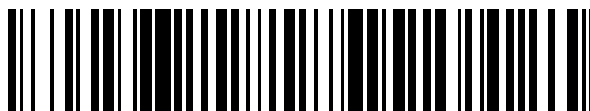


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 100**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2015 PCT/US2015/040076**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16010869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2015 E 15821295 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3169687**

54 Título: **Compuestos de quinolina fusionados como inhibidores de mTor, pi3k**

30 Prioridad:

14.07.2014 US 201462024192 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2019

73 Titular/es:

**ADVENCHEN PHARMACEUTICALS, NANJING LTD. (100.0%)
Room 302, Block A Pharmaceutical & Biology Incubator Building Entrepreneurship Center
Nanjing New & High Tech Zone
Nanjing, Jiangsu 210061, CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, GUOQING, PAUL;
YAN, CHANGREN;
REALE, MICHAEL y
CHEN, MONICA**

74 Agente/Representante:

MORENO NOGALES, Ángeles

ES 2 714 100 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de quinolina fusionados como inhibidores de mTor, pi3k

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de EE. UU. 62/024.192 presentadas el 14 de julio de 2014.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a los compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con cánceres asociados con proteína cinasas, a su uso como medicamentos para su uso en la producción de inhibición de mTor, efectos de reducción de pi3k en animales de sangre caliente tales como los seres humanos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

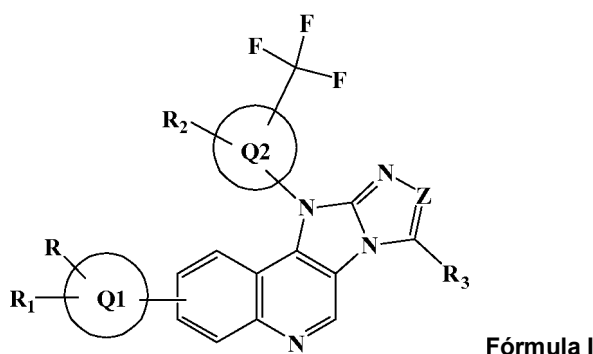
- El eje de señalización de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) afecta al crecimiento, la supervivencia, la motilidad y el metabolismo de las células cancerosas, J Clin Oncol 28:1075-1083. La serina-treonina cinasa, diana de rapamicina en mamíferos (mTor) también desempeña un papel importante en la regulación de la traducción de proteínas, el crecimiento celular y asimismo el metabolismo, J Clin Oncol 27:2278-2287. Además de su papel fisiológico, varias isoformas de la familia PI3K están implicadas en enfermedades y procesos patológicos. Las alteraciones de la vía de señalización de mTor son comunes en el cáncer y, por tanto, se está persiguiendo activamente mTor como diana terapéutica.

- 25 La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos de fórmula I que sorprendentemente inhiben el efecto de mTor o pi3k/mTor. Estos son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas de valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con diversos cánceres, tales como: pero no limitados a, tumores de colon, hígado, pulmón, próstata, cerebro, mama; leucemia mielógena crónica; macroglobulinemia; mielofibrosis; policitemia vera; leucemia linfoblástica aguda; y otras enfermedades, tales como: pero no limitadas a, artritis; enfermedad autoinmunitaria; infección bacteriana; degeneración macular; esclerosis múltiple; neurodegenerativa.

- 30 Los ejemplos de compuestos que son similares en estructura o en inhibición de cinasa a los de la presente invención se divulgan en las siguientes literaturas: WO2006122806, WO2008103636, WO2009155527, WO2004048365, WO07044698 y WO07044729.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 40 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I:



- 45 en la que

- Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; Q1 es un halógeno cuando R y R1 no están presentes, Z es N o C-R;

- R y R1 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OR7, o -NR7R8;

- 50 R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -alquilo C1-C6, -alcoxilo C1-C6, -alquenilo C1-C6 o -alquinilo C1-C6;

R4 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OH, -alcoxilo

C₁-C₆, cicloalquilo; o tanto R₄ como R₅ se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser un cicilo o heterocicilo alifático;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆OH, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆-R₄R₅, -C(=O)alquil C₁-C₆OH, -C(=O)alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆OH, -C(=O)O-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)NR₄alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆OH, -C(=O)NR₄alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆NR₄R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a compuestos novedosos de fórmula I: en la que

Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de un arilo, un heterocicilo de 5-6 miembros o un bicicloheterocicilo de 9-11 miembros; preferentemente Q1 se selecciona independientemente de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o quinazolinilo y Q2 es fenilo;

Q1 es un halógeno cuando R y R₁ no están presentes; preferentemente un Br o I; Z es N o C-R; preferentemente es N;

R y R₁ se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -OR₇ o -NR₇R₈; preferentemente es H o -NR₇R₈;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -alquenilo C₁-C₆ o -alquinilo C₁-C₆; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C₁-C₆;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -OH, -alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo; o tanto R₄ como R₅ se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser un cicilo o heterocicilo alifático; preferentemente son halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆ o ambos combinados conjuntamente para formar un anillo cicilo o heterocicilo alifático saturado;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆-R₄R₅, alquil C₁-C₆OH, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆OH, -C(=O)alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆OH, -C(=O)O-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)NR₄alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆OH, -C(=O)NR₄alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆NR₄R₅; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆NR₄R₅ o -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I que se puede usar en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, especialmente los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas; tales como, pero no limitadas a, mTor o pi3k/mTor.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, especialmente los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas, tales como, pero no limitadas a, mTor o pi3k/mTor.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye flúor, cloro, bromo o yodo, tal como flúor y cloro.

El término "halógeno-alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye alquilo sustituido con de 1 a 6 halógenos, tal como -CF₃.

El término "-alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarburos monovalentes saturados de 1 a 6 que tienen restos lineales o ramificados, que incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y similares.

El término "-alquenilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos -alquilo C₁-C₆, como se define anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como -CH₂-CH=CH₂.

El término "-alquinilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye

grupos -alquilo C₁-C₆, como se define anteriormente, que tienen al menos un triple enlace C-C, tal como -CH₂-C≡CH.

El término "-alcoxi C₁-C₆", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos -O-alquilo C₁-C₆ en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como metoxi y etoxi.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono de anillo, incluyendo, pero no limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, los sustituyentes se seleccionan del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, preferentemente halógeno, -alquilo C₁-C₆.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, preferentemente fenilo, y está insustituído o sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados de halógeno, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciano, alquilciano inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxialquilo, amino, carbamilo, cabamato, ureido, mercapto, sulfo, alquisulfino inferior, alcanosulfonilo inferior, sulfonamida; arilo incluye un anillo aromático fusionado con un anillo alifático, tal como un anillo saturado o parcialmente saturado, tal como tetrahidronaftilo.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye anillos fusionados y simples saturados o parcialmente saturados no aromáticos que contienen de forma adecuada hasta cuatro heteroátomos en cada anillo, de los que cada uno se selecciona independientemente de O, N y S, y con anillos que pueden estar insustituídos o sustituidos independientemente, por ejemplo, con hasta tres sustituyentes. Cada anillo heterocíclico tiene de forma adecuada de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos de anillo. Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solo un anillo heterocíclico que puede estar parcialmente saturado o saturado. El heterociclilo incluye sistemas de anillo heteroaromático mono, bicíclicos y tricíclicos que comprenden hasta cuatro, preferentemente 1 o 2, heteroátomos, cada uno seleccionado de O, N y S. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferentemente 5 o 6, átomos de anillo. Un sistema de anillo bicíclico o tricíclico puede incluir un anillo carbocíclico. El anillo carbocíclico incluye un anillo cicloalquilo, cicloalqueno o arilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pero no se limitan a: azetidina, pirrolidina, pirrolidiona, piperidina, piperidinona, piperacina, morfina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, imidazolidina, pirazolidina e hidantoína, pirrol, indol, pirazol, indazol, triazol, benzotriazol, imidazol, benzoimidazol, tiofeno, benzotiofeno, tiozol, benzotiozol, furano, benzofurano, oxazol, benzoxazol, isoxazol, tetrazol, piridina, pirimidina, triacina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, indolina, indolinona, benzotetrahydrofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, metileno-dioxifenilo. Los anillos heterocíclicos y heterocíclicos pueden estar sustituidos y los sustituyentes se seleccionan del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo.

El término "ciclilo alifático", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye compuestos de carbono saturados o insaturados cíclicos, excluyendo compuestos aromáticos, tales como ciclopropilo o ciclopenteno y similares.

Las actividades de inhibición de cinasa *in vitro* que incluyen actividades de Pi3k y mTor se pueden someter a prueba con Millipore/Merck KGA de Europa en su cribado de panel de cinasas. Se pueden realizar pruebas de actividad antitumoral en animales mediante diversos modelos de xenoinjerto de cáncer para un compuesto de fórmula I.

Un compuesto de fórmula I se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, incluyendo pero no limitados a 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de drostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex, inhibidores de la metaloproteína de matriz. Los inhibidores de EGFR adecuados incluyen gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores de pan-HER incluyen canertinib, EKB-569 y GW-572016. Los inhibidores de VEGF, tales como Avastin, ZD6474 y BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055. También se incluyen inhibidores de Src, así como Casodex® (bicalutamida, Astra Zeneca), tamoxifeno, inhibidores de la cinasa MEK-1, inhibidores de la cinasa MAPK e inhibidores de PDGF, tales como imatinib. También se incluyen inhibidores de IGF1R, inhibidores de las tirosina cinasas no receptoras y receptoras, e inhibidores de la señalización de integrinas. También se incluyen agentes antiangiogénicos y anti vasculares que, al interrumpir la circulación sanguínea a los tumores sólidos, vuelven las células cancerosas inactivas al privarlas de su nutrición. Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbacina, L-asparaginasa, camptotecina, topotecán, bicalutamida, flutamida, leuprorelina, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas. Los agentes antineoplásicos adicionales incluyen agentes estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel, docetaxel, (documento 09/712.352 presentado el 14 de noviembre de 2000), carbonato de metilo C-4 de paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona y agentes interruptores de microtúbulos. También son adecuados los inhibidores de CDK, un inhibidor del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbina; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos

antihormonales; ácido fólico; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético. También se puede utilizar la castración, que también vuelve no proliferativos a los carcinomas dependientes de andrógenos. La posible politerapia toma la forma de combinaciones fijas o administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que se escalonan o administran independientemente uno del otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos.

Asimismo o además, un compuesto de fórmula I se puede administrar especialmente para el tratamiento de tumores en combinación con quimioterapia, radioterapia, intervención quirúrgica o una combinación de estos. El tratamiento a largo plazo es igualmente posible que el tratamiento complementario en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros tratamientos posibles son el tratamiento para mantener el estado del paciente después de la remisión tumoral, o incluso el tratamiento quimiopreventivo, por ejemplo, en pacientes en riesgo. Un compuesto de fórmula I es útil en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: (a) carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; (b) tumores hematopoyéticos de estirpe linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma de tricoleucitos y linfoma de Burkett; (c) tumores hematopoyéticos de estirpe mielocítica, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; (d) tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; (e) tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y (f) otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Un compuesto de acuerdo con la invención es no solo para el abordaje de seres humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo, de animales comercialmente útiles. Un compuesto de este tipo también se puede usar como patrón de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se pueden usar otras sales, por ejemplo en el aislamiento o purificación de los compuestos de fórmula I y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden estar hidratados o solvatados opcionalmente. La presente invención incluye dentro de su alcance hidratos estequiométricos, así como compuestos que contienen una cantidad variable de agua.

La invención se extiende a todos los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula I, incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de la otra mediante procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante procedimientos de síntesis convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías de síntesis que se pueden emplear para preparar profármacos farmacéuticamente aceptables no tóxicos de los compuestos englobados por la fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que se pueden usar para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula general I se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Es en particular preferente la administración oral en forma de píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastilla para chupar, caramelo o similares. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o infusión similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de fórmula general I pueden estar presentes en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos y, si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general I pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, caramelos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más

agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos se pueden no recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y, de este modo, proporcionar una acción mantenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, vaselina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfoglicérido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como vaselina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, vaselina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfoglicéridos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para

este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp *et al.* documento WO 94/04157).

10 Los compuestos de fórmula general I se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usados, se puede suspender o bien disolver en el vehículo. De forma ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes se pueden disolver en el vehículo.

15 Para la administración a animales no humanos, la composición también se puede añadir al alimento o agua potable del animal. Será conveniente formular estas composiciones para alimento y agua potable de animales para que el animal ingiera una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. También será conveniente presentar la composición como una premezcla para su adición al alimento o agua potable.

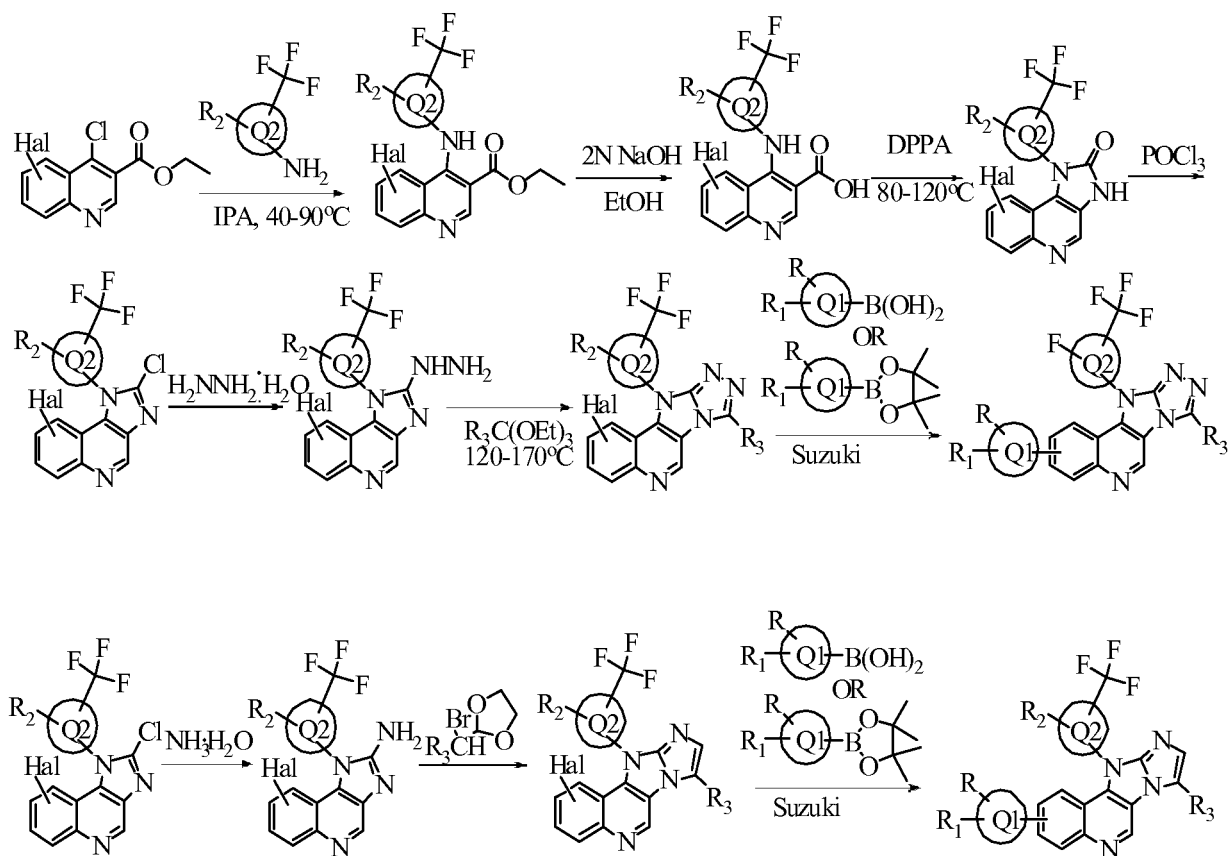
20 Para todos los regímenes de uso divulgados en el presente documento para los compuestos de fórmula I, la pauta posológica oral diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para la administración mediante inyección, incluyendo las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica rectal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica vaginal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica tópica diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total administrada entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de desde 0,01 a 25 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica por inhalación diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del total.

30 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y tasa de eliminación, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se está sometiendo al tratamiento.

35 Los compuestos preferentes de la invención tendrán determinadas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluyendo las monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados se puede usar para predecir la toxicidad de un compuesto. La unión a proteínas séricas se puede predecir a partir de ensayos de unión a albúmina. La semivida de un compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las semividas *in vitro* de los compuestos se pueden predecir a partir de ensayos de semivida microsómica.

45 Las ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención se dan en el esquema I - esquema II. Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida pueden variar y que se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos englobados por la presente invención.

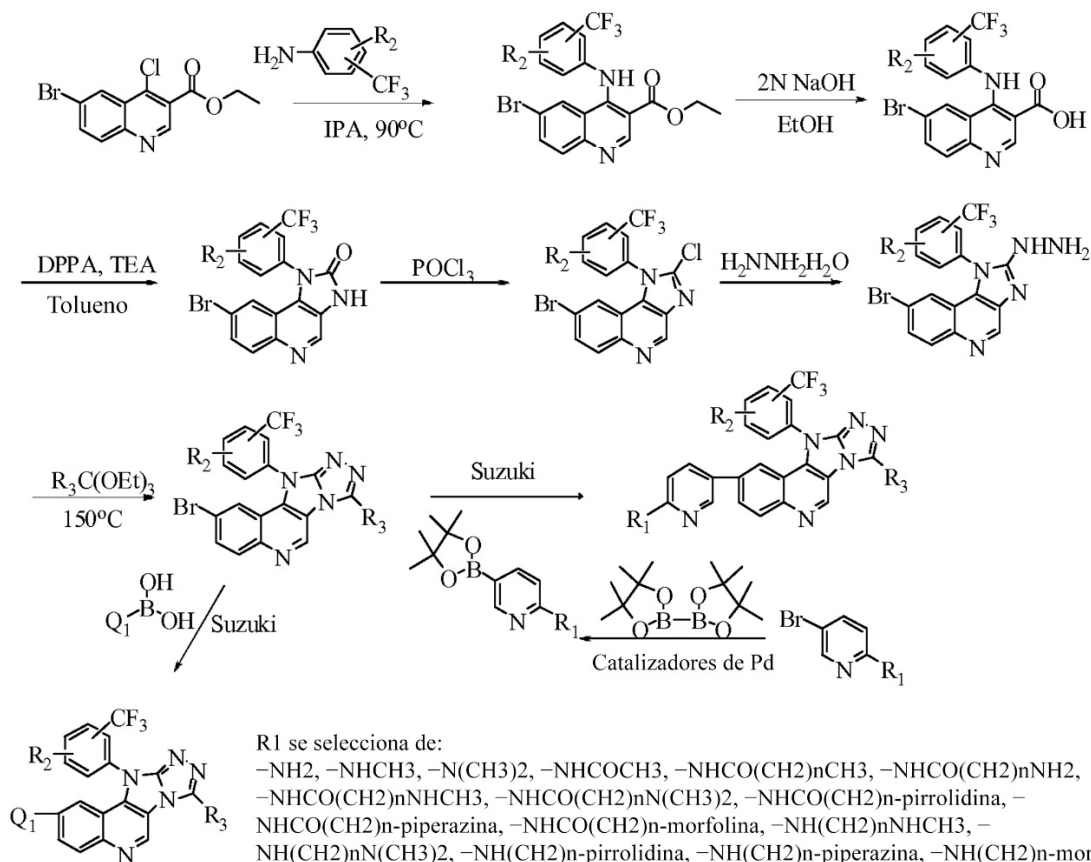
Esquema I



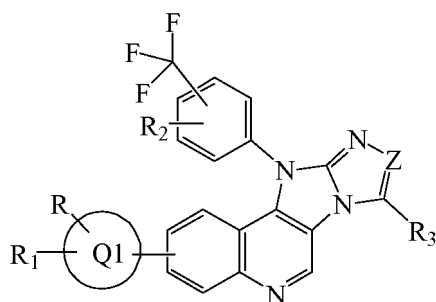
5 Hal es un halógeno, preferentemente Br y I;

Q1, Q2, R, R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8 se definen como anteriormente.

Esquema II



- 5 Los siguientes ejemplos de fórmula II, pero no limitados, también se pueden preparar de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema I - esquema II.



Fórmula II

en la que

- 10 Q_1 se selecciona independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; preferentemente Q_1 se selecciona independientemente de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o quinazolinilo;
- 15 Q_1 es un halógeno cuando R y R_1 no están presentes; preferentemente un Br o I;
- Z es N o C-R; preferentemente es N;
- 20 R y R_1 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, $-\text{OR}_7$ o $-\text{NR}_7\text{R}_8$; preferentemente es H o $-\text{NR}_7\text{R}_8$

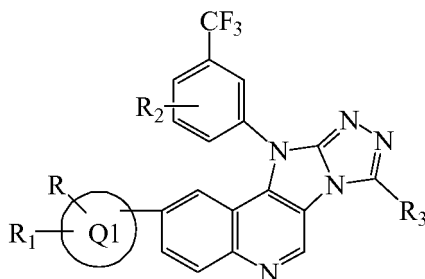
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -alquenilo C₁-C₆ o -alquinilo C₁-C₆; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C₁-C₆;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆ o ambos se combinan conjuntamente para formar un anillo de cicilo o heterocicilo alifático saturado;

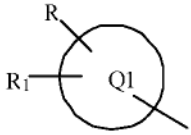
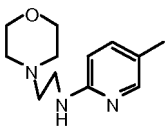
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆OH, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆-R₄R₅, -C(=O)alquil C₁-C₆OH, -C(=O)alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆OH, -C(=O)O-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)NR₄alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆OH, -C(=O)-NR₄alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆NR₄R₅; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅ o -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅;

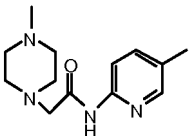
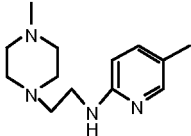
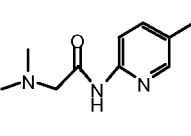
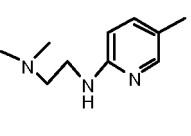
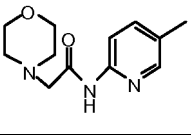
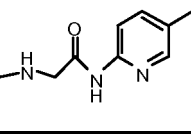
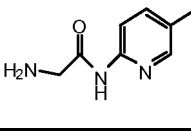
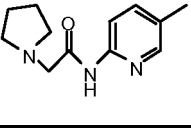
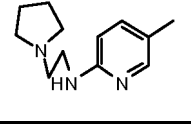
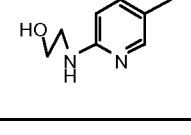
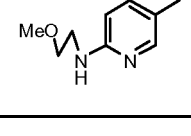
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

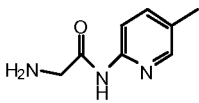
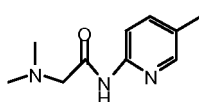
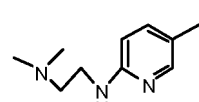
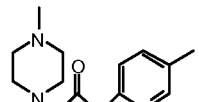
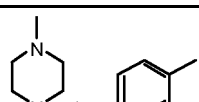
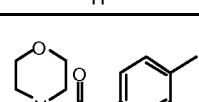
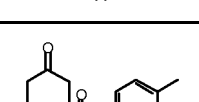
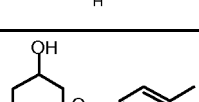
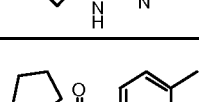
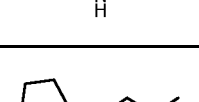
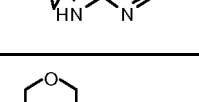
Los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pero no limitados, también se pueden preparar de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema I - esquema II. También se someten a prueba para determinar las inhibiciones en las cinasas mTor o pi3k, o las líneas de células tumorales.

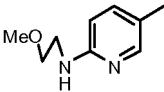
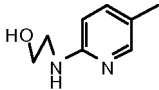


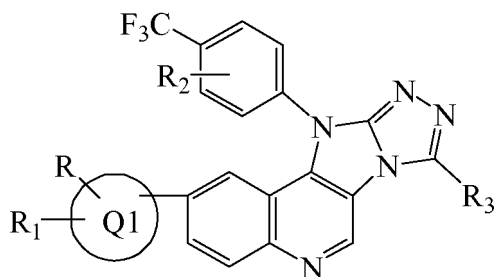
en la que

	R2	R3	Masa (hallada) (M+1)	% de actividad de mTor a 0,03 µM	% de actividad de pi3K a 0,03 µM
3-piridina	4-F	CH2C H3	477	73	
3-piridina	4-F	H	449	17	81
3-quinolina	4-F	H	499	25	
3-quinolina	4-Cl	H	515	11	84
3-piridina	4-Cl	H	465	19	77
5-piridin-2-amina	4-Cl	H	480	-19	38
3-fluorofenilo	4-Cl	H	482	46	
3,4-difluorofenilo	4-Cl	H	500	31	
2-fluorofenilo	4-Cl	H	482	55	
N-(5-piridin-2-il)acetamida	4-Cl	H	522	5	
3-quinolina	H	H	481	-5	68
3-piridina	H	H	431	0	70
3-quinolina	5-CF3	H	549	0	
3-quinolina	5-F	H	499	-8	
3-quinolina	6-F	H	499	0	
	H	H	559	43	94

	H	H	586	46	97
	H	H	572	39	101
	H	H	531	7	89
	H	H	517	21	98
	H	H	573	31	95
	H	H	517	7	55
	H	H	503	9	52
	H	H	556	11	90
	H	H	543	4	101
	H	H	490	8	96
	H	H	504	-3	92

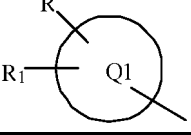
	4-Cl	H	537	9	83
	4-Cl	H	565	15	
	4-Cl	H	551	24	95
	4-Cl	H	621	-4	74
	4-Cl	H	605	32	81
	4-Cl	H	608	17	82
	4-Cl	H	620	57	
	4-Cl	H	622	14	
	4-Cl	H	592	4	82
	4-Cl	H	578	15	98
	4-Cl	H	594	20	93

	4-Cl	H	538	-5	87
	4-Cl	H	524	-4	82
Br	4-Cl	H			
Br	H	H			
Br	5-CF ₃	CH ₃			
Br	5-F	CH ₃			
Br	6-F	CH ₂ C H ₃			
Br	4-F	CH ₂ C H ₃			



en la que

5

	R ₂	R ₃	Masa (hallada) (M+1)	% de actividad de mTor a 0,03 µM	% de actividad de pi3K a 0,03 µM
3-quinolina	H	H	481	68	99

En algunos casos, la protección de determinadas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En general, la necesidad de dichos grupos protectores será evidente para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, así como las condiciones necesarias para fijar y retirar dichos grupos. Los expertos en la técnica reconocerán que en determinados casos será necesario utilizar diferentes disolventes o reactivos para lograr algunas de las transformaciones anteriores.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes de la invención en su alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Los materiales de partida son, y se pueden obtener diversos intermedios a partir de fuentes comerciales, preparar a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o preparar usando procedimientos de síntesis bien conocidos. Los procedimientos representativos para preparar intermedios de la invención se exponen a continuación

en los ejemplos. Se han usado las siguientes abreviaturas y otras son todas representaciones de fórmulas químicas estándar.

- 5 DCM: diclorometano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, HOBT: 1-hidroxi-benzotriazol hidratado, EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DPPA: difenilfosforilacida, (dppf)₂PdCl₂: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), g: gramos, mg: miligramos, ml: mililitros.

Ejemplo 1

- 10 Preparación de 16-(3-(trifluorometil)fenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,7.0¹¹,1⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

- 15 Se calentó una mezcla de 4-bromoanilina (17,2 g, 0,1 mol) y etoximetilenomalonato de dietilo (21,6 g, 0,1 mol) a 130 °C durante 2 horas (se consumieron los materiales de partida mediante comprobación con TLC). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la reacción bajo presión reducida para dar 2-((4-bromofenilamino)metileno)malonato de dietilo (compuesto 1, 30,5 g, 89 %) como un sólido amarillento.

- 20 A un éter difenólico sometido a reflujo precalentado (50 ml), se le añadió el compuesto 1 (30,5 g, 0,0892 mol) en aproximadamente 15 min. Se continuó calentando a reflujo la mezcla resultante hasta que se detuvo el burbujeo en aproximadamente de 1 a 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido y se secó para dar 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto 2, 25,4 g, 88 %) como un sólido blanquecino.

- 25 Se suspendió el compuesto 2 (19,4 g, 0,06 mol) en POCl₃ (45 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el exceso de disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo marrón oscuro en diclorometano (150 ml) y se lavó secuencialmente con agua (100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado para dar 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto 3, 17,67 g, 93,8 %) como un sólido amarillento.

- 30 Se calentó a reflujo una mezcla de compuesto 3 (5 g, 0,0159 mol) y 3-aminobenzotrifluoruro (compuesto 4, 2 ml, 0,016 mol) in 2-propanol (50 ml) durante 30 min. Se recogió el sólido precipitado y se secó para dar 6-bromo-4-(4-(3-trifluorometil)-fenilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto 5, 6,8 g) como un sólido amarillo.

- 35 Se suspendió el compuesto 5 (4,5 g, 0,01 mol) en etanol (30 ml), se le añadió hidróxido de sodio 2 N (25 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y se disolvió el residuo en agua (20 ml) y metanol (2 ml). Se acidificó la solución a pH 3 mediante ácido acético, y se recogió el sólido precipitado y se lavó a fondo con agua, a continuación se secó para dar ácido 6-bromo-4-(4-(3-trifluorometil)fenilamino)quinolina-3-carboxílico (compuesto 6, 3,9 g, 92,8 %) como un sólido amarillo brillante.

- 40 A una suspensión del compuesto 6 (3,7 g, 8,8 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió DMF (1 ml), trietilamina (3,7 ml, 26,6 mmol) y DPPA (4,9 g, 17,8 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 85-95 °C durante 4 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido, se lavó con hexanos, y se secó para dar 8-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2(3H)-ona (compuesto 7, 2,57 g) como un sólido canela claro.

- 45 A una suspensión del compuesto 7 (2,5 g, 6,1 mmol) en oxidocloruro de fósforo (17 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,7 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el exceso de disolventes bajo presión reducida y se recogió el residuo en diclorometano (50 ml), a continuación se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua helada (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado para dar 8-bromo-2-cloro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (compuesto 8, 2,5 g, 89 %) como un sólido marrón.

- 50 A una suspensión del compuesto 8 (2,5 g, 5,9 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió hidracina monohidratado (5,7 ml), se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida, a continuación se recogió el residuo en diclorometano (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado para dar 8-bromo-2-hidracinil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina como un sólido azul claro (compuesto 9, 2,1 g, 91 %).

- 60 Un tubo sellado de 38 ml se cargó con el compuesto 9 (1,5 g, 3,6 mmol), ortoformiato de trietilo (12 ml) y cloruro de hidrógeno (37 %, 5 gotas), se selló el tubo sellado y se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se recogió el sólido precipitado y se secó para dar 4-bromo-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,7.0¹¹,1⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno (compuesto 10, 1 g) como un sólido gris.

- 65 Un matraz redondo de 50 ml se cargó con el compuesto 10 (1 g, 2,3 mmol), ácido 3-piridinaborónico (566 mg,

4,6 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16 mg, 0,023 mmol), carbonato de sodio monohidratado 2 N (3 ml) y dioxano (10 ml), a continuación se desgasificó la mezcla tres veces, se llenó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 24 horas. Se recogió la mezcla de reacción en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante columna para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (1 g).

Ejemplo 2

10 Preparación de 12-etil-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

Se preparó el compuesto del título de forma similar mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando 4-fluoro-3-trifluorometilfenilina y ortopropanoato de trietilo.

15 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de forma análoga de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 1 usando diferentes anilinas y diferentes ácidos borónicos.

20 4-bromo-16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

16-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-bromo-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

25 4-bromo-16-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

4-bromo-16-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

30 4-bromo-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

35 12-etil-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

40 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

45 5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;

16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3-fluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

50 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3,4-difluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(2-fluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

55 N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

4-(quinolin-3-il)-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

60 16-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

65 16-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

16-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

4-(quinolin-3-il)-16-[4-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

Ejemplo 3

Preparación de 2-amino-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

A una mezcla de 2-amino-5-bromopiridina (4 g, 22,86 mmol) y boc-glicina (4 g, 22,86 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió EDC (4,4 g, 22,86 mmol) y HOBt (3,5 g, 22,86 mmol), se agitó la reacción y se calentó a 40 °C durante 18 horas. Se enfrió la reacción y se lavó con HCl 0,25 N (100 ml), seguido de lavado con NaHCO₃ saturado (100 ml). Se lavó adicionalmente la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se evaporó bajo presión reducida para dar 1,4 g de 2-(5-bromopiridin-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo.

Se calentó una mezcla de la amida anterior (660 mg, 2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 g, 4 mmol), KOAc (1 g, 10 mmol) y (dppf)₂PdCl₂ (100 mg) en dioxano (20 ml) a 110 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. A la reacción enfriada anteriormente se le añadió el compuesto 10 (432 mg, 1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (85 mg), Na₂CO₃ 2 N (1,3 ml) y dioxano (15 ml), se calentó la reacción hasta 110 °C durante 10 horas. Se recogió la mezcla de reacción en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. para dar el compuesto del título protegido con boc (110 mg) que se mezcló y agitó con dioxano/HCl 4 N (10 ml) durante 1 hora. A continuación, se basificó la reacción con Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (25 ml) dos veces, se lavó con salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Se separó el sólido por filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. para dar el producto del título (58 mg).

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de forma análoga de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 3 usando diferentes anilinas y diferentes ácidos borónicos.

N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetra-ciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;

2-(4-metilpiperacina-1-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetra-ciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

2-(dimetilamino)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

2-(morfolin-4-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

2-(metilamino)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

2-amino-N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-

1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-amina;

5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;

5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina;

metil{2-[(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2(7),3,5,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etil}amina;

dimetil{2-[(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etil}amina;

2-(pirrolidin-1-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;

2-[(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etan-1-ol;

N-(2-metoxietil)-5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;

{2-[(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etil}-dimetilamina;

5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}-N-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]piridin-2-amina;

2-[(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etanol;

Ejemplo 4

Preparación de 4-(piridin-3-il)-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

A la suspensión del compuesto 8 (200 mg) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (0,5 ml), se calentó la mezcla resultante a 90 °C en un tubo sellado durante 10 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida, a continuación se recogió el residuo en diclorometano (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado y se purificó adicionalmente en una columna con gel de sílice para dar 8-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-amina (55 mg) que se mezcló con 2-bromometil-1,3-dioxolano (100 mg) en tolueno (1 mg) con una gota de TFA. Se calentó la reacción a 110 °C en un tubo sellado durante 16 horas y se evaporó para purificarse adicionalmente en una columna con gel de sílice para dar 4-bromo-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno que se hizo reaccionar de forma similar con ácido piridinaborónico como se describe anteriormente por medio de la reacción de Suzuki para dar 22 mg del producto del título, (M+1) 430.

Ejemplos de formulación:

Los siguientes son los ejemplos de las formulaciones y estos son meramente ilustrativos y de ninguna manera se deben interpretar como restrictivos.

Ejemplo de formulación 1:

Cada cápsula contiene:

Un compuesto de los compuestos anteriores

100,0 mg

Almidón de maíz	23,0 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	22,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
	150,0 mg

Ejemplo de formulación 2:

Una solución contiene:

5

Un compuesto de los compuestos anteriores	de 1 a 10 g
Ácido acético o hidróxido de sodio	de 0,5 a 1 g
p-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
Agua purificada	de 88,9 a 98,4 g
	100,0 g

Ejemplo de formulación 3:

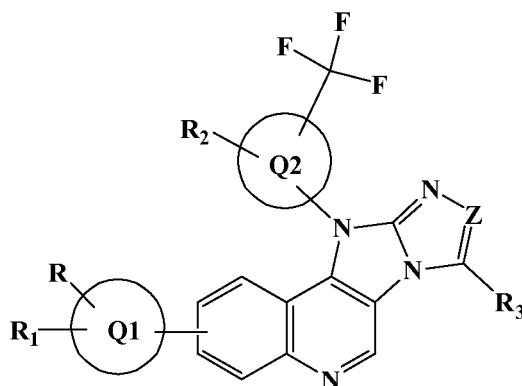
Un polvo para incorporar en los piensos contiene:

10

Un compuesto de los compuestos anteriores	de 1 a 10 g
Almidón de maíz	de 98,5 a 99,5 g
Ácido silícico anhidro ligero	0,5g
	100,0 g

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que

Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; Q1 es un halógeno cuando R y R1 no están presentes;

Z es N o C-R;

R y R1 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OR7 o -NR7R8; R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -alquilo C1-C6, -alcoxilo C1-C6, -alquenilo C1-C6 o -alquinilo C1-C6;

R4 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OH, -alcoxilo C1-C6, cicloalquilo; o tanto R4 como R5 se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser un ciclilo o heterociclilo alifático;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C1-C6, -alquil C1-C6OH, -alcoxilo C1-C6, -alquil C1-C6NR4R5, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)alquil C1-C6-R4R5, -C(=O)alquil C1-C6OH, -C(=O)alcoxilo C1-C6, -C(=O)alquil C1-C6NR4R5, -C(=O)O-alquilo C1-C6, -C(=O)O-alquil C1-C6OH, -C(=O)O-alcoxilo C1-C6, -C(=O)O-alquil C1-C6NR4R5, -C(=O)NR4alquilo C1-C6, -C(=O)NR4alquil C1-C6OH, -C(=O)NR4alcoxilo C1-C6, -C(=O)NR4alquil C1-C6NR4R5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; preferentemente Q1 se selecciona independientemente de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o quinazolinilo y Q2 es fenilo;

Q1 es un halógeno cuando R y R1 no están presentes; preferentemente un Br o I;

Z es N o C-R; preferentemente es N;

R y R1 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OR7 o -NR7R8; preferentemente es H o -NR7R8;

R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C1-C6, -alcoxilo C1-C6, -alquenilo C1-C6 o -alquinilo C1-C6; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C1-C6;

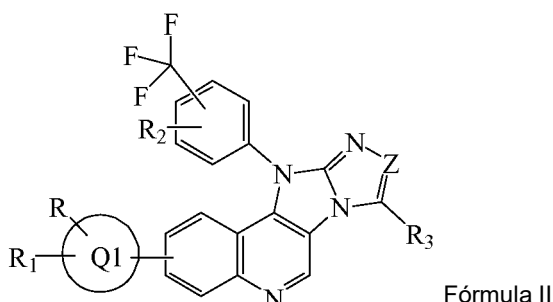
R4 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OH, -alcoxilo C1-C6, cicloalquilo; o tanto R4 como R5 se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser un ciclilo o heterociclilo alifático; preferentemente son halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6 o ambos combinados conjuntamente para formar un anillo ciclilo o heterociclilo alifático saturado;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C1-C6, -C(=O)alquil C1-C6-R4R5, -alquil

C₁-C₆OH, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆OH, -C(=O)-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆OH, -C(=O)O-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)NR₄alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆OH, -C(=O)-NR₄alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆NR₄R₅; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅ o -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula II



en la que

Q1 se selecciona independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; preferentemente Q1 se selecciona independientemente de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o quinazolinilo;

Q1 es un halógeno cuando R y R₁ no están presentes; preferentemente un Br o I;

Z es N o C-R; preferentemente es N;

R y R₁ se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆, -OR₇ o -NR₇R₈; preferentemente es H o -NR₇R₈

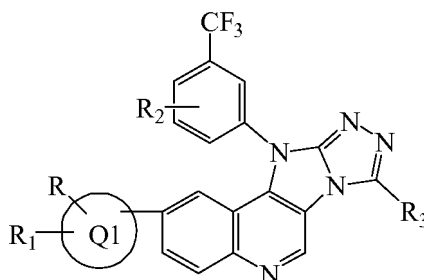
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -alquenilo C₁-C₆ o -alquinilo C₁-C₆; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C₁-C₆;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, halógeno-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₁-C₆ o ambos se combinan conjuntamente para formar un anillo de ciclilo o heterociclilo alifático saturado;

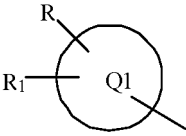
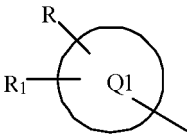
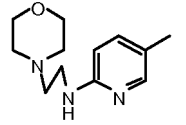
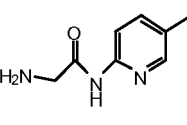
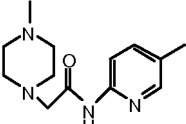
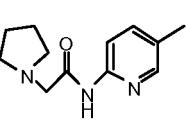
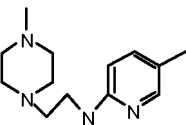
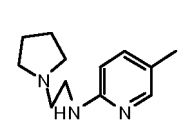
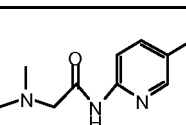
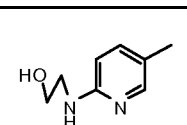
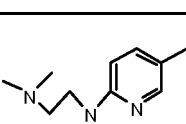
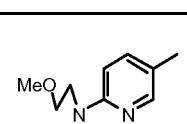
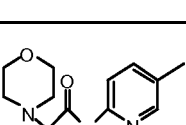
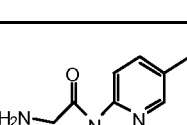
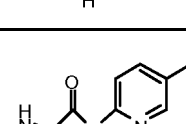
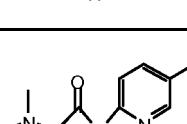
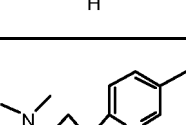
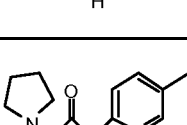
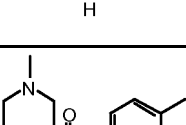
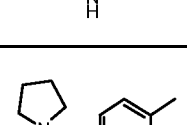
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆OH, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆-R₄R₅-C(=O)alquil C₁-C₆OH, -C(=O)alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆OH, -C(=O)O-alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)O-alquil C₁-C₆NR₄R₅, -C(=O)NR₄alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆OH, -C(=O)-NR₄alcoxilo C₁-C₆, -C(=O)NR₄alquil C₁-C₆NR₄R₅; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₆NR₄R₅ o -C(=O)alquil C₁-C₆NR₄R₅.

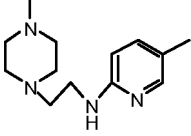
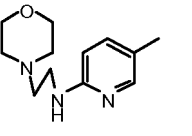
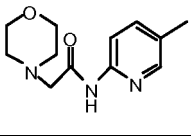
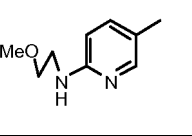
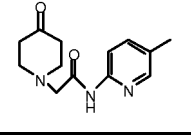
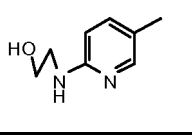
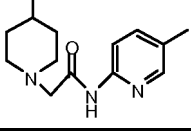
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

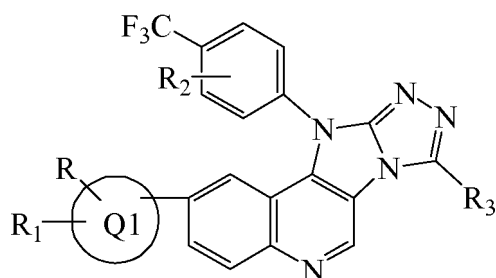
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:



en la que

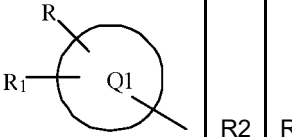
	R2	R3		R2	R3
3-piridina	4-F	CH ₂ CH ₃	2-fluorofenilo	4-Cl	H
3-piridina	4-F	H	N-(5-piridin-2-il)acetamida	4-Cl	H
3-quinolina	4-F	H	3-quinolina	H	H
3-quinolina	4-Cl	H	3-piridina	H	H
3-piridina	4-Cl	H	3-quinolina	5-CF ₃	H
5-piridin-2-amina	4-Cl	H	3-quinolina	5-F	H
3-fluorofenilo	4-Cl	H	3-quinolina	6-F	H
3,4-difluorofenilo	4-Cl	H			
	H	H		H	H
	H	H		H	H
	H	H		H	H
	H	H		H	H
	H	H		H	H
	H	H		4-Cl	H
	H	H		4-Cl	H
	4-Cl	H		4-Cl	H
	4-Cl	H		4-Cl	H

	4-Cl	H		4-Cl	H
	4-Cl	H		4-Cl	H
	4-Cl	H		4-Cl	H
	4-Cl	H			
Br	4-Cl	H	Br	5-F	CH3
Br	H	H	Br	6-F	CH2CH3
Br	5-CF3	CH3	Br	4-F	CH2CH3



en la que

5

	R2	R3
3-quinolina	H	H

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 4-bromo-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-(3-(trifluorometil)fenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 15 12-etilo-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 4-bromo-16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 20 16-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-bromo-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 4-bromo-16-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-

- 1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 4-bromo-16-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 5 4-bromo-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 10 12-etil-16-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 15 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 20 5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;
- 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3-fluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 25 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(3,4-difluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(2-fluorofenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 30 N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 4-(quinolin-3-il)-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 35 16-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 40 16-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 45 4-(quinolin-3-il)-16-[4-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 2-amino-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 50 N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;
- 2-(4-metilpiperacin-1-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 55 2-(dimetilamino)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 60 2-(morfolin-4-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 2-(metilamino)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 65 2-amino-N-(5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-

1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

N-(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

N-(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetracido[8.6.0.0²,7.0¹¹,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(4-metilpiperacin-1-il)acetamida;

N-(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0.²,7.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida;

N-(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(4-oxopiperidin-4-oxopiperidin-1-il)acetamida;

N-[5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il]-2-(4-hidropiperidin-4-hidropiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-amina;

5-{16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,7.0¹¹,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;

5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-(2-metoksietil)piridin-2-amina;

metil-{2-{[5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2(7),3,5,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}amino]etil})amina;

dimetil[{{2-[(5-[16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0²,⁷,0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)amino]etil}}]amina;

2-(pirrolidin-1-il)-N-(5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0²,⁷.0¹¹,¹⁵]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;

N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16pentaazatetraciclo-
[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;

2-[[5-{16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0.0²,7.0¹¹,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il]amino-ol;

N-(2-metoxietil)-5-[16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10).2.4.6.8.12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;

2-[(5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)amino]etil)-dimetilamina;

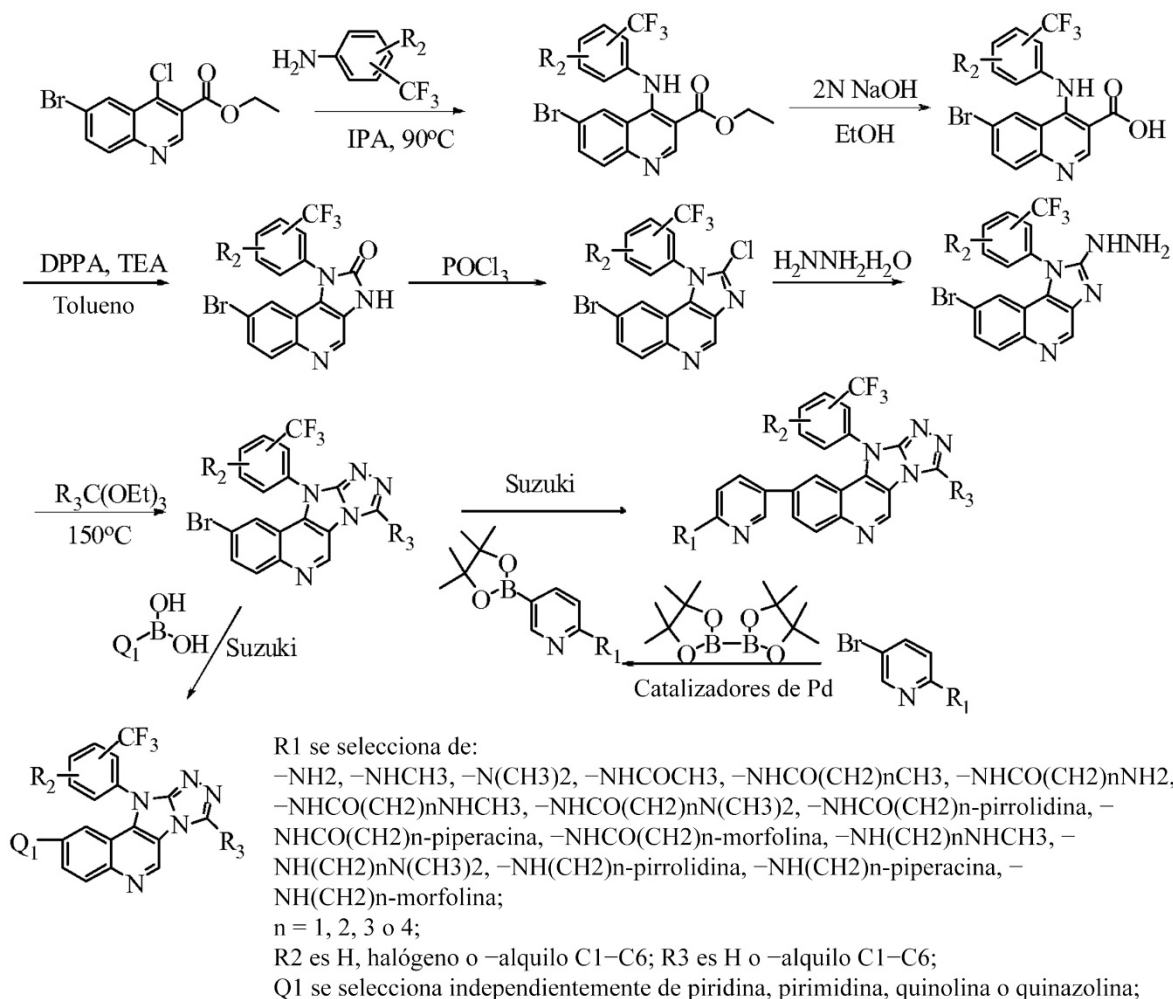
5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8, 11, 13, 14, 16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0^{2,7}.0^{11,15}]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-piridin-2-amina;

2-[[5-[16-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8, 11, 13, 14, 16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0², 7.0^{11, 15}]-hexadeca-1(10), 2, 4, 6, 8, 12, 14-heptaen-4-il]piridin-2-il]amino]etanol;

4-(piridin-3-il)-16-[3-(trifluorometil)fenil]-8,11,14,16-tetraazatetraciclo-[8.6.0.0²,7.0¹¹,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8, 12,14-heptaeno

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la fórmula I de la reivindicación 1, usando el siguiente procedimiento químico:



7. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, especialmente los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas.
8. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, especialmente los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas.