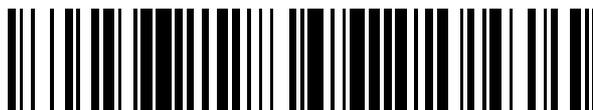


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 835**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 491/048</b>	(2006.01)		
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/551</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2016 PCT/EP2016/000495**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16165808**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2016 E 16710920 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3283475**

54 Título: **Derivados de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona**

30 Prioridad:

**16.04.2015 EP 15001111**

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

**15.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
JONCZYK, ALFRED y  
KRIER, MIREILLE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 766 835 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-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona

**Antecedentes de la invención**

5 La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tuvieran propiedades valiosas, en particular aquellas que pueden usarse para la preparación de medicamentos. La presente invención se refiere a derivados de 3-(1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona que inhiben la actividad de cinasa de tipo receptor de activina (ALK-1; ALK-2, ALK-5). Los compuestos de esta invención son por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 ALK5 es un sinónimo de TGFbetaR1.

Los inhibidores de ALK1 inhiben la neovascularización. Los inhibidores de ALK1 son útiles en todas las enfermedades en las que está implicada la neovascularización, tales como cáncer, artritis reumatoide y enfermedades del ojo. Son útiles para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad y trastornos oculares similares (documento WO 2013/04551). Los inhibidores de ALK2 son útiles para el tratamiento de la enfermedad musculoesquelética progresivamente debilitante fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). Véase C. E. Sanvitale *et al* PLOS ONE, abril de 2013, volumen 8, edición 4, e62721. Se describen métodos para evaluar la receptividad de un sujeto que tiene cáncer al tratamiento con un antagonista de ALK1 en el documento WO 2014/055869 A1. El documento WO 2014/141118 A1 se refiere a derivados de imidazo[4,5-c]quinolina y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas tales como PI3 cinasa o ALK1. Los compuestos descritos en el documento WO 2014/141118 A1 pueden usarse para el tratamiento de cáncer, inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis e infecciones bacterianas.

25 R.S. Bhatt *et al.* describen en Clin. Cancer Res. 2014; 20:2838-2845: Dos inhibidores de ALK1 han entrado en ensayos clínicos, ACE-041 (dalantercept; Acceleron Pharma) y PF-03446962 (Pfizer). M. Petersen *et al.* describen en Kidney International (2008) 73, 705-715 el uso de GW788388, un inhibidor de las cinasas receptoras de TGF- $\beta$  tipo I y II, para el tratamiento de fibrosis renal. El documento WO 2014/151871 A2 da a conocer derivados de pirimidina como inhibidores de ALK2 para el tratamiento de cáncer, tal como un trastorno mieloproliferativo, un linfoma o un tumor sólido, además para el tratamiento de anemia de enfermedad crónica, anemia de inflamación crónica, anemia de cáncer o fibrodisplasia osificante progresiva.

30 Miembros de la superfamilia de factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), incluyendo TGF- $\beta$ , activina, proteínas nodales y morfogenéticas óseas (BMP), son citocinas multifuncionales que regulan una amplia gama de respuestas celulares, incluyendo proliferación, diferenciación, adhesión, migración y apoptosis celulares.<sup>(1,2)</sup> TGF- $\beta$  y proteínas relacionadas transducen señales a través de dos receptores serina/treonina cinasa distintos, denominados tipo I y tipo II.<sup>(3,4)</sup> Los receptores de tipo II son los receptores de unión a ligando primarios en la superficie celular y contienen cinasas constitutivamente activas, que fosforilan receptores de tipo I correspondientes. En mamíferos, se han identificado siete receptores de tipo I denominados cinasa de tipo receptor de activina (ALK) 1 a 7. ALK-4, ALK-5 y ALK-7 están altamente relacionados estructuralmente entre sí y transducen señales intracelulares similares, aunque no idénticas.<sup>(5)</sup> TGF- $\beta$  y activina se unen a ALK-5 (receptor de TGF- $\beta$  tipo I; T $\beta$ R-I) y ALK-4 (receptor de actividad de tipo IB; ActR-IB), respectivamente. Se transducen señales para proteínas nodales por ALK-4 así como ALK-7.<sup>(6)</sup> En cambio, ALK-1, 2, 3 y 6 transmiten señales similares entre sí. Las BMP se unen a ALK-2, ALK-3 (receptor de BMP de tipo IA; BMPR-IA) y ALK-6 (receptor de BMP de tipo IB; BMPR-IB), mientras que ALK-1 se expresa altamente en células endoteliales y se une a TGF- $\beta$  en estas células.<sup>(7)</sup> Tras la activación por receptores de tipo II, ALK receptoras de tipo I transducen señales intracelulares a través de diversas proteínas, de las cuales las proteínas Smad son las moléculas de señalización principales para las proteínas de la superfamilia de TGF- $\beta$ .<sup>(3,5)</sup> Se han identificado ocho proteínas Smad diferentes en mamíferos, y se clasifican en tres grupos: Smad reguladas por receptor (R-Smad), Smad de pareja común (Co-Smad) y Smad inhibidoras (I-Smad). Smad2 y Smad3 son R-Smad activadas por receptores de TGF- $\beta$ /activina/nodales ALK-4, 5 y 7, mientras que Smad1, Smad5 y Smad8 son R-Smad específicas de BMP.<sup>(5)</sup> Smad4 es la Co-Smad compartida por rutas de señalización para TGF- $\beta$  y activina y aquellas para BMP. Smad6 y Smad7 son I-Smad en mamíferos; Smad6 suprime preferentemente la señalización de BMP, mientras que Smad7 inhibe la señalización de tanto BMP como TGF- $\beta$ . Los papeles de TGF- $\beta$  en la biología del cáncer son complejos; TGF- $\beta$  puede suprimir o promover el crecimiento tumoral dependiendo del tipo de cáncer. La capacidad de TGF- $\beta$  para inhibir de manera potente la proliferación de linajes de células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas es fundamental para sus efectos supresores de tumores. Sin embargo, a medida que los tumores evolucionan, se vuelven a menudo resistentes a la inhibición del crecimiento mediada por TGF- $\beta$  y sobreexpresan TGF- $\beta$ , lo que induce la transición epitelial a mesenquimatosa (EMT) de células tumorales y facilita la inmunosupresión, deposición de matriz extracelular y angiogénesis. Se notificó recientemente que la inhibición de la señalización autocrina de TGF- $\beta$  en células de carcinoma reduce la invasividad celular y la metástasis tumoral, y que estos efectos de TGF- $\beta$  están estrechamente asociados con la capacidad de TGF- $\beta$  de inducir EMT y estimular la migración celular.<sup>(8,9)</sup> La ruta de señalización de TGF- $\beta$  se ha convertido en consecuencia en una diana atractiva para el desarrollo de fármacos en el campo de la oncología.<sup>(10,11)</sup>

G.J. Inman *et al.*, Molecular Pharmacology 1 de julio de 2002 vol. 62 n.º 1, 65-74, caracterizaron un inhibidor de molécula pequeña (SB-431542) que se identificó como inhibidor de cinasa de tipo receptor de activina (ALK)5 (el receptor de TGF- $\beta$  tipo I). Demostraron que inhibe ALK5 y también el receptor de activina de tipo I ALK4 y el receptor de proteína nodal de tipo I ALK7, que están altamente relacionados con ALK5 en sus dominios cinasa.

5 Bibliografía

• 1

Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF- $\beta$  signaling in tumor suppression and cancer progression. Nat Genet 2001; 29: 117-29.

• 2

10 Miyazono K, Suzuki H, Imamura T. Regulation of TGF- $\beta$  signaling and its roles in progression of tumors. Cancer Sci 2003; 94:230-34.

• 3

Heldin CH, Miyazono K, Ten Dijke P. TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. Nature 1997; 390:465-71.

15 • 4

Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. Cell 2003; 113: 685-700.

• 5

Miyazawa K, Shinozaki M, Hara T, Furuya T, Miyazono K. Two major Smad pathways in TGF- $\beta$  superfamily signaling. Genes Cells 2002; 7: 1191-204. Direct Link:

20 • 6

Reissmann E, Jornvall H, Blokzijl A *et al.* The orphan receptor ALK7 and the activin receptor ALK4 mediate signaling by nodal proteins during vertebrate development. Genes Dev 2001; 15: 2010-22.

• 7

25 Oh SP, Seki T, Goss KA *et al.* Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor- $\beta$  1 signaling in the regulation of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:2626-31.

• 8

Bandyopadhyay A, Zhu Y, Cibull ML, Bao L, Chen C, Sun L. A soluble transforming growth factor  $\beta$  type III receptor suppresses tumorigenicity and metastasis of human breast cancer MDA-MB-231 cells. Cancer Res 1999; 59:5041-6.

• 9

30 Oft M, Heider KH, Beug H. TGF- $\beta$  signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. Curr Biol 1998; 8:1243-52.

• 10

Dumont N, Arteaga CL. Targeting the TGF  $\beta$  signaling network in human neoplasia. Cancer Cell 2003; 3: 531-6.

• 11

35 Yingling JM, Blanchard KL, Sawyer JS. Development of TGF- $\beta$  signalling inhibitors for cancer therapy. Nat Rev Drug Discov 2004; 3:1011-22.

Recientemente se han desarrollado inhibidores farmacológicos de ALK1. Se ha descrito ALK1 como una diana emergente para la terapia antiangiogénica del cáncer por S. I. Cunha *et al.*: <http://www.bloodjournal.org/content/117/26/6999>.

40 El uso de inhibidores de ALK1 para tratar enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME) se ha descrito en el documento WO 2013/004551 A1.

También son útiles inhibidores de ALK2 para el tratamiento de la enfermedad musculoesquelética progresivamente debilitante fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). Véase C. E. Sanvitale *et al* PLOS ONE, abril de 2013, volumen 8, edición 4, e62721. Todos los inhibidores de ALK1 conocidos son también inhibidores de ALK2 y viceversa.

5 El documento WO 2012/104007 da a conocer compuestos que presentan propiedades inhibitoras de cinasas receptoras de TGF $\beta$  I. Se han asociado varias enfermedades con la sobreproducción de TGF- $\beta$ 1. Inhibidores de la ruta de señalización de TGF- $\beta$  intracelular son tratamientos adecuados para enfermedades fibroproliferativas. Específicamente, las enfermedades fibroproliferativas incluyen trastornos del riñón asociados con actividad de TGF- $\beta$  no regulada y fibrosis excesiva incluyendo glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmunitaria y GN crescética. Otros estados renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes de trasplante que reciben ciclosporina y nefropatía asociada a VIH. Los trastornos vasculares de colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermatitis, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea o los asociados con la aparición de síndrome de Raynaud. Las fibrosis del pulmón que resultan de una actividad de TGF- $\beta$  excesiva incluyen síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar intersticial asociada a menudo con trastornos autoinmunitarios, tales como lupus eritematoso sistémico y esclerodermatitis, contacto químico o alergias. Otro trastorno autoinmunitario asociado con características fibroproliferativas es artritis reumatoide.

Las enfermedades del ojo asociadas con un estado fibroproliferativo incluyen vitreorretinopatía proliferativa que se produce durante la cirugía de desprendimiento de la retina, extracción de cataratas con implantación de lente intraocular y cirugía de drenaje postglaucoma y están asociadas con la sobreproducción de TGF- $\beta$ 1.

20 Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas al tiempo que se toleran bien.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben ALK1 (ACVRL1), ALK2 (ACVR1) y/o ALK5 (TGF $\beta$ R1), a composiciones que comprenden estos compuestos y a procedimientos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por ALK1, ALK2 y/o ALK5. Además, los compuestos de fórmula I inhiben la fosforilación inducida por BMP de SMAD1/5/8. Todos los inhibidores de ALK1 conocidos son también inhibidores de ALK2 y viceversa. No se conocen inhibidores de ALK1 o ALK2 selectivos reales. Los compuestos según la invención también inhiben tanto ALK1 como ALK2.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de ALK. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con actividad de ALK1, ALK2 y/o ALK5 no regulada o alterada.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son de interés modelos animales para investigaciones experimentales, que proporcionan un modelo para el tratamiento de la enfermedad humana.

35 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como agentes anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es normalmente suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reacción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detectan más células no deseadas en el cuerpo.

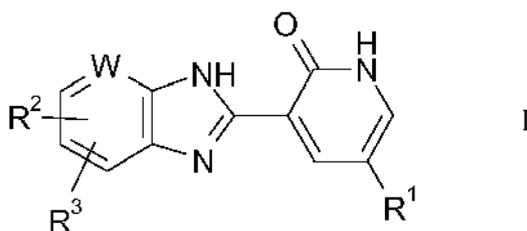
#### Técnica anterior

Se han descrito otros compuestos de derivados de bencimidazolilo como moduladores de tirosina cinasas en el documento WO 2007/056155 A1. Se han descrito derivados de benzofurano sustituidos heterocíclicos derivados para el tratamiento de enfermedades virales en el documento WO 2013/033901 A1. Se han descrito otros compuestos heterocíclicos como inhibidores de ALK1 para tratar trastornos relacionados con angiogénesis en el documento WO 2013/004551 A1.

Se describen otros compuestos heterocíclicos bicíclicos en los documentos WO 2009/114180 y WO 2014/138088 como inhibidores de ALK2 y de la fosforilación inducida por BMP de SMAD1/5/8.

#### 55 Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R<sup>1</sup> indica Ar o Het,

5 R<sup>2</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>4</sup>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>Het<sup>1</sup>, -NR<sup>4</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>4</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,

R<sup>3</sup> indica H, A, Hal u OR<sup>4</sup>,

R<sup>4</sup> indica H o A',

W indica CH o N,

10 A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse por grupos O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> y/o CH=CH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

A' indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C,

Ar indica fenilo o naftilo, que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> y/o [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

15 Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o mono o disustituido por Hal, A, [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> y/o [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal indica F, Cl, Br o I,

20 n indica 0, 1, 2 o 3,

m indica 1, 2, 3 o 4,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

25 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. El término solvatos de los compuestos pretende significar aducciones de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos. Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables pretende significar, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos de profármaco.

30 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6<sup>a</sup> ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

40 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

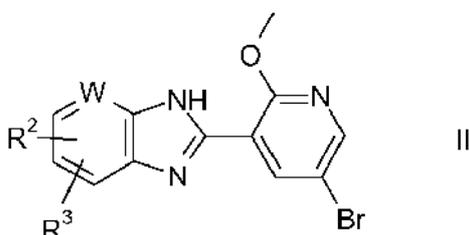
tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

5 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

10 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerá del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica o acuosa.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptable, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados porque

a) un compuesto de fórmula II



15 en la W, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

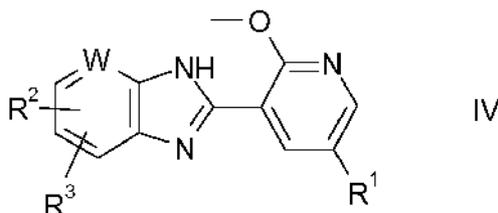
se hace reaccionar en un acoplamiento de tipo Suzuki,

con un compuesto de fórmula III



20 en la que R<sup>1</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1 y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico,

para dar un compuesto de fórmula IV



25 en la que W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

que posteriormente se hace reaccionar con un ácido mineral, o

b) se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrólisis, o

c) un radical R<sup>2</sup> se convierte en otro radical R<sup>2</sup> acilando o alquilando un grupo amino,

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

30 Anteriormente y a continuación, los radicales W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se establezca explícitamente otra cosa.

A indica alquilo, que está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

35

- 5 A indica de manera muy particularmente preferible alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Alquilo cíclico indica preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Además, A indica preferiblemente  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . A' indica alquilo, que está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C. A' indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.
- 10  $\text{R}^2$  indica preferiblemente H, A, Hal, CN,  $\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{Het}^1$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_m\text{Het}^1$  o  $-\text{NR}^4[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{Het}^1$ .  $\text{R}^3$  indica preferiblemente H o  $\text{OR}^4$ .  $\text{R}^4$  indica preferiblemente H o metilo. W indica preferiblemente CH. Ar indica preferiblemente fenilo, que está mono-, di- o trisustituido por Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{OR}^4$  y/o  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{N}(\text{R}^4)_2$ . Het indica preferiblemente piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o monosustituido por A. Het<sup>1</sup> indica preferiblemente piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A,  $\text{OR}^4$  y/o  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ .
- 15 A lo largo de toda la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden producirse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.
- 20 Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a lj, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado por la fórmula I, pero en las que
- en la  $\text{R}^2$  indica H, A, Hal, CN,  $\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{Het}^1$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_m\text{Het}^1$  o  $-\text{NR}^4[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{Het}^1$ ;
- en lb  $\text{R}^3$  indica H o  $\text{OR}^4$ ;
- en lc  $\text{R}^4$  indica H o metilo;
- en ld W indica CH;
- 25 en le A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C;
- en lf A' indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C;
- en lg Ar indica fenilo, que está mono, di o trisustituido por Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{OR}^4$  y/o  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;
- en lh Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o monosustituido por A;
- 30 en li Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A,  $\text{OR}^4$  y/o  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;
- en lj  $\text{R}^1$  indica Ar o Het,
- $\text{R}^2$  indica H, A, Hal, CN,  $\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{Het}^1$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_m\text{Het}^1$  o  $-\text{NR}^4[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{Het}^1$ ,
- $\text{R}^3$  indica H o  $\text{OR}^4$ ,
- 35  $\text{R}^4$  indica H o A',
- W indica CH,
- A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C,
- A' indica H o metilo,
- Ar indica fenilo, que está mono, di o tri sustituido por Hal, A,  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{OR}^4$  y/o  $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,
- 40 Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o monosustituido por A,
- Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A,  $\text{OR}^4$  y/o  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- 45 n indica 0, 1, 2 o 3,

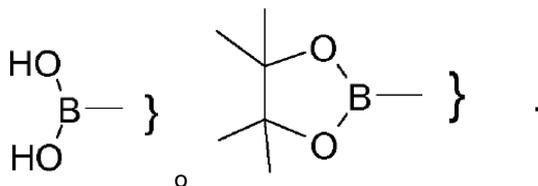
m indica 1, 2, 3 o 4,

y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos convencionales, tales como Houben-Weilo, *Methodoen der organischen Chemie* [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso en el presente documento de variantes conocidas *per se* que no se mencionan en el presente documento en mayor detalle.

10 Los compuestos de partida de la fórmula II y III se conocen generalmente. Si son novedosos, sin embargo, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar en una primera etapa el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV. En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente



15

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante una reacción de acoplamiento ("acoplamiento de Suzuki") entre los bromo-heterociclos de fórmula II y un boronato de arilo o ácido borónico de fórmula III dando un compuesto de fórmula IV. Este acoplamiento se lleva a cabo generalmente a temperatura elevada usando un catalizador de paladio, una base y un disolvente inerte. En la bibliografía puede encontrarse una visión general de catalizadores y condiciones de reacción [véanse, por ejemplo, S. Kotha *et al.*, *Tetrahedron* 2002, 58, 9633-9695; T. E. Barder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685-4696]. El catalizador preferido en esta reacción es tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0). La base preferida es carbonato de sodio empleado como disolución acuosa. La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, tales como 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), o en agua o en mezclas de estos disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de 1,4-dioxano y agua o acetonitrilo y agua. La reacción se realiza generalmente a temperaturas de entre +100°C y +250°C, preferiblemente a de +110°C a +150°C. El calentamiento se efectúa preferiblemente mediante un dispositivo de microondas de monomodo. Las reacciones se ejecutan habitualmente en una atmósfera de gas inerte, preferiblemente bajo argón.

20

25

En una segunda etapa el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un ácido mineral, tal como HCl.

30 Además, es posible convertir un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I, por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo mediante hidrogenación sobre níquel Raney o Pd/carbono en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol).

35

Los grupos amino libres pueden además acilarse de una manera convencional usando un anhídrido o cloruro de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo sustituido o no sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y +30°. La alquilación también puede realizarse en condiciones alquilantes reductoras, tales como el uso de HCHO y NaBH<sub>3</sub>CN.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

40

Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son los que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente los que portan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H unido a un átomo de N, por ejemplo los que se ajustan a la fórmula I, pero contienen un grupo NHR' (en el que R' es un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH<sub>2</sub>.

45

Se da preferencia además a materiales de partida que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo los que se adaptan a la fórmula I, pero contienen un grupo R''O-fenilo (en el que R'' es un grupo protector de hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

También es posible que esté presente una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos, idénticos o diferentes, en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden escindirselectivamente.

El término "grupo protector de amino" se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte de la molécula. Son típicos de tales grupos, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoxi-metilo o aralquilo sustituidos o no sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son además cruciales; sin embargo, se da preferencia a los que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término "grupo acilo" ha de entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcocarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tal como benzoilo y toloilo; ariloxialcanilo, tal como POA; alcocarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbобензоило"), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tal como Mtr, Pbf y Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxilo" se conoce asimismo en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero son fáciles de eliminar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte en la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituido o no sustituidos mencionados anteriormente, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se eliminan de nuevo tras la reacción química deseada o secuencia de reacción; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, en donde se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo. Los compuestos de fórmula I se liberan de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo usando ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesaria. Disolvente inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Se usa preferiblemente TFA en exceso sin adición de un disolvente adicional, y se usa preferiblemente ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la razón 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión son ventajosamente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

Los grupos protectores eliminable de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados en el presente documento son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ se conseguirá bien, por ejemplo, sobre Pd/C a del 5 al 10% en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

El grupo azaindol se protege preferiblemente durante las etapas de reacción por medio de un grupo fenilsulfonilo. Este grupo se escinde preferiblemente con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH/THF.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final de no sal. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversas bases y ácidos orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato,

toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales de bases de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio y las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambiador iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no representa una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse tanto compuestos solubles en agua como solubles en aceite según la invención usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no representa una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

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

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

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

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

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente sentido pretende significar un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de

5 sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede dotar a este principio activo por primera vez de una propiedades farmacocinética deseada que no tenía anteriormente y puede tener incluso una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

#### Isótopos

10 Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que habitualmente se produce de manera natural. Los exámenes de isótopos que están disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, pretende ser parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula I puede usarse de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopos de fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución tisular de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), se prefieren particularmente debido a su preparación sencilla y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o dosis más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula I habitualmente puede prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

30 También puede incorporarse deuterio ( $^2\text{H}$ ) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está provocado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la rotura de enlace limitante de la velocidad. Si la ruptura de enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla de montar a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de producto pueden alterarse sustancialmente. Para una explicación: si está unido deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$ . Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado mejores propiedades farmacocinéticas.

40 Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos al tiempo que conserva las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos malos sean susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos en microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ( $t_{1/2}$ ), concentración al efecto terapéutico máximo ( $C_{\max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en cuanto a costes reducidos de aclaramiento, dosis y materiales.

50 Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios posibles de ataque para metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta el 100% como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

60 El intercambio de hidrógeno-deuterio en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno-deuterio, por

ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994 y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16 (4), 683-688, 1993.

5 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o derivados farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

10 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de dosificación de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, 15 pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un proceso que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

20 Las formulaciones se pueden adaptarse para la administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades diferenciadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

30 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un aroma, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

35 Se producen cápsulas producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con la misma vainas de gelatina conformadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después haber tomado la cápsula.

40 Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restricción, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una 45 mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, 50 tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse a través de una máquina de preparación de comprimidos, formando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de 55 estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de colada de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa para dar comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse 60 colorantes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

- Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de aroma, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.
- Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o retarde, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.
- Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspamidofenol o poli(óxido de etileno), polilisina, sustituido por radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como apósitos independientes para un contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el yeso por iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986)).
- Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, píldoras y colutorios.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el tabaco en polvo, es decir, por inhalación rápida a través de los conductos nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración en forma de aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan disoluciones de principios activos en agua o aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aerosol.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado

secado por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesario la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromas.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, lo determina el médico o veterinario encargado. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de cuerpo peso al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg generalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

15 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

20 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en envases diferenciados de

25 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y  
(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

30 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas diferenciadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

35 "Tratamiento" tal como se usa en el presente documento significa un alivio, en su totalidad o en parte, de síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o la ralentización, o detención de la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

40 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, en su totalidad o en parte, síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

45 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe una tanquirasa en una célula en el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 99%, en comparación con la actividad de tanquirasa en una célula sin tratar. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria para administración tanto oral como parenteral.

#### USO

50 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de cáncer, para tratar enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME).

- 5 La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, para tratar enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME).
- 10 Además, la presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética, edema macular diabético (DME), fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis e infecciones bacterianas.
- 15 Además, la presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis e infecciones bacterianas.
- 20 También se abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por ALK1, ALK2 y/o ALK5 o un estado inducido por ALK1, ALK2 y/o ALK5 en un mamífero, en el que en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarla el experto en la técnica sin excesivo esfuerzo.
- 25 La expresión "enfermedades o estados inducidos por ALK1, ALK2 y/o ALK5" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de ALK1, ALK2, ALK5. Las enfermedades asociadas con la actividad de ALK1, ALK2, ALK5 incluyen cáncer, enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME).
- 30 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la inhibición de ALK1, ALK2 y/o ALK5 desempeña un papel. La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para la inhibición de ALK1, ALK2 y/o ALK5. La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de cáncer, enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME).
- 35 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética, edema macular diabético (DME), fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis e infecciones bacterianas.
- 40 Se da a conocer en el presente documento un método para tratar o prevenir cáncer, enfermedades oculares relacionadas con angiogénesis, tales como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética y edema macular diabético (DME), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o solvato del mismo. Los cánceres representativos para los que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.
- 45 La administración del compuesto de fórmula I es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos otro agente farmacológico activo.
- 50 Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.
- 55 El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I dados a conocer en el presente documento, terapia medicinal o radioterapia o cirugía convencional. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

5 tales como altretramina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocuona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-3024, VAL-0834;

compuestos de platino

tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriaplatino hidratado, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

agentes que alteran el ADN

10 tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina<sup>1,3</sup>;

inhibidores de topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecano, acetato de eliptinio, voreloxina;

15 modificadores de microtúbulos

tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

antimetabolitos

20 tales como asparaginasa<sup>3</sup>, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur<sup>2,3</sup>, trimetrexato;

antibióticos anticancerígenos

25 tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

hormonas/antagonistas

30 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida<sup>1,3</sup>;

inhibidores de aromatasas

tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

inhibidores de cinasa de molécula pequeña

35 tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib<sup>4</sup>, S-malato de cabozantinib<sup>1,3</sup>, ibrutinib<sup>1,3</sup>, icotinib<sup>4</sup>, buparlisib<sup>2</sup>, cipatinib<sup>4</sup>, cobimetinib<sup>1,3</sup>, idelalisib<sup>1,3</sup>, fedratinib<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;

40 fotosensibilizadores

tales como metoxsalen<sup>3</sup>; porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

anticuerpos

45 tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab<sup>2,3</sup>; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab<sup>1,2,3</sup>, onartuzumab<sup>1,3</sup>, racotumomab<sup>1</sup>, tabalumab<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, nivolumab<sup>1,3</sup>;

citocinas

tales como aldesleucina, interferón alfa<sup>2</sup>, interferón alfa2a<sup>3</sup>, interferón alfa2b<sup>2,3</sup>; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekina<sup>1,3</sup>, interferón beta-1a recombinante<sup>4</sup>;

conjugados de fármacos

- 5 tales como denileucina difitox, ibritumomab tiuxetano, iobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab<sup>1,3</sup>, vintafolida<sup>1,3</sup>;

vacunas

tales como sipuleucel<sup>3</sup>; vitespen<sup>3</sup>, emepepimut-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, rindopepimut<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

10 misceláneos

- alitreinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel<sup>3</sup>, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, etinostat, etanidazol, ganetespi, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina<sup>4</sup>, picibanil<sup>4</sup>, reolisina<sup>4</sup>, clorhidrato de retaspimicina<sup>1,3</sup>, trebananib<sup>2,3</sup>, virulizina<sup>4</sup>, carfilzomib<sup>1,3</sup>, endostatina<sup>4</sup>, immucothel<sup>4</sup>, belinostat<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

<sup>1</sup>Prop. INN (*Proposed Internaci3nal Nonproprietary Name*, denominaci3n com3n internacional propuesta)

- 20 <sup>2</sup>Rec. INN (*Recommended Internaci3nal Nonproprietary Names*, denominaciones comunes internacionales recomendadas)

<sup>3</sup>USAN (*United States Adopted Name*, nombre adoptado en los Estados Unidos)

<sup>4</sup>sin INN.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuaci3n:

- 25 ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (mil3metro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusi3n), eq. (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (3cido ac3tico), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (metanol deuterado), CH<sub>3</sub>CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulf3xido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulf3xido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionizaci3n por electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (dielil 3ter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetilamonio), HPLC (cromatograf3a de l3quidos de alta resoluci3n), i-PrOH (2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), CL (cromatograf3a de l3quidos), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), EM (espectrometr3a de masas), MTBE (metil terc-butil 3ter), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magn3tica nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retenci3n), SPE (extracci3n en fase s3lida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluromio), TEA (triethylamina), TFA (3cido trifluoroac3tico), THF (tetrahidrofurano), CCR (cromatograf3a en capa fina), UV (ultravioleta).

- 40 Anteriormente y a continuaci3n, todas las temperaturas se indican en 3C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se a3ade agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constituci3n del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase org3nica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatograf3a sobre gel de s3lice y/o mediante cristalizaci3n. Valores de R<sub>f</sub> sobre gel de s3lice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

- 45 Se registr3 <sup>1</sup>H-RMN en un espectr3metro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o en uno de 500 MHz, usando la se3al residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos qu3micos ( $\delta$ ) se notifican en ppm en relaci3n con la se3al de disolvente residual ( $\delta = 2,49$  ppm para <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub>). Los datos de <sup>1</sup>H-RMN se notifican tal como sigue: desplazamiento qu3mico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y n3mero de hidr3genos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).

Condiciones de HPLC/EM:

HPLC/EM: Agilent 1200/6100

- 50 eluyente A: agua + 3cido f3rmico al 0,05%

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

columna: Kinetex XB-C18; 2,6  $\mu$ m; 50-4,6 mm

velocidad de flujo: 2,5 ml/min

gradiente: 0% -> 100% de B: 0,0 -> 1,4 min | 100% de B: 1,4 -> 2,0 min

5 Detección UV: 220 nm

Detección de EM: 65-800 amu positivo

### Ensayos

10 Las secuencias proteicas de las cinasas seleccionadas como diana y la información adjunta se describen en la base de datos públicamente disponible <http://www.uniprot.org/uniprot/> para ALK1 [www.uniprot.org/uniprot/P37023](http://www.uniprot.org/uniprot/P37023), para ALK2 [www.uniprot.org/uniprot/Q04771](http://www.uniprot.org/uniprot/Q04771) y para ALK5 [www.uniprot.org/uniprot/P36897](http://www.uniprot.org/uniprot/P36897). Se realizó la determinación de CI50 de los inhibidores novedosos descritos en Reaction Biology Corp., Malvern, PA, EE.UU., con condiciones de ensayo abiertas al público en [www.reactionbiology.com/webapps/site/KinaseDetail.aspx?page=Kinases&id=1](http://www.reactionbiology.com/webapps/site/KinaseDetail.aspx?page=Kinases&id=1), y [www.reactionbiology.com/webapps/site/Kinase\\_Assay\\_Protocol.aspx](http://www.reactionbiology.com/webapps/site/Kinase_Assay_Protocol.aspx). Además, se especificaron previamente en Anastassiadis *et al.* Nat. Biotechnol.; 29(11): 1039-1045. doi:10.1038/nbt.2017.

15 A1) Se realizó el ensayo de inhibición de cinasa ALK1 con el dominio cinasa modificado con GST de manera N terminal ACVRL1(139-503) y caseína 20 mg/ml como sustrato en el tampón de reacción de HEPES 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, Brij al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%. Se disuelven los compuestos en DMSO para dar una disolución madre 10 mM y se suministraron a la reacción a concentraciones diluidas desde 10  $\mu$ M hasta 0,1 nM seguido aproximadamente 20 min después por la adición de una mezcla de ATP  
20 (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) y 33P-ATP (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.) hasta una concentración final de 100 mM (K<sub>m</sub> ATP). Se llevaron a cabo las reacciones a temperatura ambiental durante 120 min, seguido por disposición en puntos de las reacciones sobre papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc., Picataway, NJ, EE.UU.). Se eliminó el fosfato no unido mediante lavado extenso de los filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Tras la resta del fondo derivado de reacciones de control sin actividad enzimática, se expresaron los datos de actividad cinasa como el porcentaje restante de actividad cinasa en muestras de prueba en comparación con reacciones con vehículo (DMSO).  
25 Se obtuvieron valores de CI50 y ajustes de curvas usando Prism (software Graph-Pad).

30 A2) Se realizó el ensayo de inhibición de cinasa ALK2 de manera similar al procedimiento A1 con el dominio cinasa modificado con GST de manera N-terminal GST ACVR1(145-509) y caseína 1 mg/ml como sustrato en tampón de reacción de HEPES 20 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1mM, Brij al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%. Se disuelven los compuestos en DMSO para dar una disolución madre 10 mM y se suministraron a la reacción a concentraciones diluidas desde 10  $\mu$ M hasta 0,1 nM seguido aproximadamente 20 min después por la adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) y 33P-ATP (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.) hasta una concentración final de 20 mM (K<sub>m</sub> ATP). Se llevaron a cabo las reacciones a temperatura ambiental durante 120 min, seguido por disposición en puntos de las reacciones sobre papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc.,  
35 Picataway, NJ, EE.UU.). Se eliminó el fosfato no unido mediante lavado extenso de los filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Tras la resta del fondo derivado de reacciones de control sin actividad enzimática, se expresaron los datos de actividad cinasa como el porcentaje restante de actividad cinasa en muestras de prueba en comparación con reacciones con vehículo (DMSO). Se obtuvieron valores de CI50 y ajustes de curvas usando Prism (software Graph-Pad).

40 A3) Se realizó el ensayo de inhibición de cinasa ALK5 de manera similar a los procedimientos A1 y A2 usando TGFBR1(200-503) modificado con GST y caseína 1 mg/ml como sustrato a ATP 200  $\mu$ M.

### Smad 1/5

45 Ensayo de inmunofluorescencia basado en células *in vitro* para la identificación de inhibidores de la fosforilación de SMAD1/5 mediada por ALK1 en células HUVEC: ALK1 es un receptor de superficie celular de tipo I para la superfamilia de TGF- $\beta$  de ligandos. En adultos, ALK1 se expresa principalmente en células endoteliales activadas, por ejemplo durante la cicatrización de heridas o en angiogénesis tumoral. BMP9 y BMP10 son ligandos de alta afinidad para ALK1. La unión a BMP9 y BMP10 conduce a la fosforilación de la denominada Smad1 en Ser463 y Ser465 en el motivo carboxi-terminal SSXS, así como de Smad5 y Smad8 en sus sitios correspondientes. Estas Smad fosforiladas se dimerizan con la Smad4 coactivante y se translocan al núcleo, donde estimulan la transcripción de genes diana.

50 Se cultivan células endoteliales primarias (HUVEC: células endoteliales de vena umbilical humana; proveedor Promocell) en el medio de cultivo obtenido de Promocell (con suplementos correspondientes a FCS al 5%) durante 5 pases como máximo, se siembran en placas de cultivo de 384 pocillos negras con fondo transparente (3000 células/pocillo/30  $\mu$ l) y se incuban durante 16 - 24 horas a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% y el 90% de HR. El día siguiente se privaron las células de suero durante 2-3 h con el fin de detener la señalización mediada por TGF- $\beta$  derivada de ligandos presentes en FBS. Entonces se añadió BMP-9 1,5 ng/ml en paralelo con compuestos de prueba durante 2 h a  
55 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% con el fin de identificar compuestos que bloquean la actividad funcional de ALK1 conduciendo a

5 fosforilación y translocación nuclear de SMAD1/5/8. Tras la fijación (15 min, formaldehído al 4% en PBS) y permeabilización (10 min, Triton X-100 al 0,2% en PBS), se realiza una tinción inmunocitoquímica indirecta con un anticuerpo frente a Fosfo-Smad1/5 (Ser463/465) específico (Cell Signaling n.º 9516) y anticuerpo secundario anti-IgG de conejo marcado con Alexa488. La tinción del ADN con yoduro de propidio permitió el recuento celular en paralelo. La adquisición y el análisis de imágenes se realizaron en un instrumento MDS ImageXpress Ultra confocal High Content Reader usando el software de análisis de imágenes MetaXpress. La lectura final fue el % de núcleos con una señal de pSMAD1/5 por encima de un fondo definido. La concentración de DMSO final en el ensayo fue del 0,5%. Células HUVEC tratadas con DMSO sirvieron como control neutro (= 0%) y células tratadas con 10  $\mu$ M de un inhibidor de referencia descrito en una patente sirvió como control de inhibidor (= -100%). Se normalizaron los datos sin procesar a las referencias neutra e inhibidora. Se realizó el ensayo como respuesta a la dosis (10 diluciones de compuesto, 1 nM-30  $\mu$ M).

#### Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición (CI<sub>50</sub>) de ALK1, ALK2, ALK5 (TGF $\beta$ R1) y Smad 1/5 de algunos compuestos representativos de fórmula I

Compuesto n.º	CI <sub>50</sub> de ALK1 [M]	CI <sub>50</sub> de ALK2 [M]	CI <sub>50</sub> de ALK5 [M]	CI <sub>50</sub> de Smad 1/5 [M]
"A1"	3,9 E-8	9,4 E-8	3,6 E-6	1,3 E-6
"A2"	1,4 E-6	6,3 E-7		
"A3"	8,9 E-6			
"A4"	9,2 E-6	5,4 E-6		
"A5"	1 E-05	5,7 E-6		
"A6"				
"A7"				
"A8"				
"A9"				5,7 E-6
"A10"	9,5 E-7	4,3 E-7		
"A11"				6,5 E-6
"A12"	2,8 E-8	5,7 E-8	4,1 E-6	7,2 E-6
"A13"	1E-9	1E-9	9,7 E-7	4 E-7
"A14"				5,7 E-6
"A15"	3,5 E-6			
"A16"	6 E-9	8 E-9	2,4 E-6	5,9 E-7
"A17"	2,7 E-8	2,5 E-8	3,3 E-6	2,5 E-6
"A18"				2 E-6
"A19"				1,1 E-5
"A20"	2,4 E-8	1,9 E-8	4,4 E-6	7,8 E-6
"A21"	8,6 E-9	2,3 E-8	5,1 E-6	6,1 E-6
"A22"	3,5 E-9	1,6 E-8	2,1 E-6	3,3 E-6
"A23"	2 E-9	2,2 E-8	1,6 E-6	1,3 E-7
"A24"	3,3 E-8	4,1 E-8	6,5 E-6	
"A25"	3,2 E-9	2,1 E-8	2,6 E-6	2,7 E-6
"A26"	5 E-9	3,1 E-8	1,9 E-6	1,8 E-6
"A27"	1,3 E-8	1,2 E-8	1,7 E-6	4,5 E-7
"A28"		9,9 E-8		

ES 2 766 835 T3

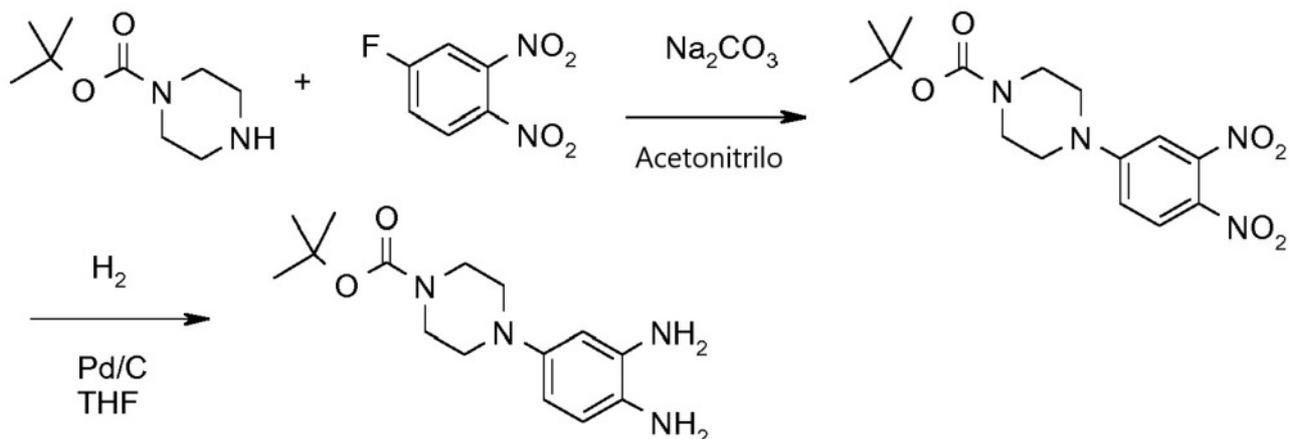
"A29"	9,2 E-8	6,3 E-8	1,7 E-6	3,7 E-6
"A30"	1,8 E-6	7,1 E-7		
"A31"	5,5 E-6	3,4 E-6		
"A32"				
"A33"	1,4 E-8	1,1 E-8	1,9 E-6	9 E-7
"A34"	3,0 E-8	2,0 E-8	4,8 E-6	2 E-6
"A35"	1,6 E-8	1,1 E-8	3,2 E-6	7,2 E-7
"A36"	2,9 E-9	2,2 E-8	1,1 E-6	2,4 E-7
"A37"	4 E-9	3 E-8	2,5 E-6	
"A38"	3,7 E-9	1,9 E-8	3,2 E-7	
"A39"	1,9 E-7	1,2 E-7		
"A40"	7,3 E-8	5,6 E-8	8,1 E-6	5,2 E-6
"A41"	1 E-8	7 E-9	4,3 E-7	1,9 E-7
"A42"				7,9 E-6
"A43"	4,5 E-8	3,7 E-8	8,7 E-7	1,8 E-6
"A44"	4 E-9	6 E-9	1,4 E-7	1 E-5
"A45"				5 E-6
"A46"				4,4 E-6
"A47"	1 E-9	3,8 E-8	2,0 E-7	
"A48"	1,7 E-8	2,2 E-8	1,4 E-6	1 E-6
"A48a"	4,9 E-8	4,4 E-8	1,3 E-7	2,7 E-6
"A49"	1,4 E-9	2,6 E-8	2,8 e-7	3,7 E-6
"A50"	2 E-9	5 E-9	1,7 E-7	4 E-7
"A51"	1,2 E-7	1,0 E-7	1 E-5	5,6 E-6
"A52"	2,9 E-8	1,7 E-8	4,8 E-7	2,6 E-6
"A53"				2,8 E-6
"A54"	2,6 E-6	1,1 E-6		
"A55"	6,8 E-6	3,1 E-6		
"A56"				
"A57"	3,1 E-6			
"A58"	3,3 E-6	3,1 E-6		
"A59"	1,7 E-7	8,0 E-8	2,5 E-6	1,2 E-5
"A60"				
Explicación: 1,4 E-6 significa $1,4 \times 10^{-6}$				

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Síntesis de productos intermedios

Derivados de o-fenilendiamina:

Síntesis de 4-(3,4-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una disolución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,74 g, 30,8 mmol) y 4-fluoro-1,2-dinitro-benceno (5,74 g, 30,8 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añade carbonato de sodio (3,27 g, 30,8 mmol) y se agita la suspensión resultante durante 20 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se evapora el acetonitrilo a vacío. Se separa por filtración el sólido y se seca a vacío. Se tritura el residuo con terc-butil metil éter para proporcionar 4-(3,4-dinitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como cristales amarillos; HPLC/EM 1,59 min, [M-isobuteno]<sup>+</sup> 297,

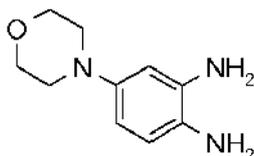
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,53 - 3,40 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

- 10 A una suspensión de 4-(3,4-dinitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9,03 g, 25,6 mmol) en THF (90 ml) se le añade paladio húmedo sobre carbón (el 5% de Pd, aproximadamente el 54% de agua, 2,2 g) y se hidrogena la mezcla durante 22 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado a vacío. Se tritura el residuo con terc-butil metil éter para proporcionar 4-(3,4-diaminofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo gris claro; HPLC/EM 1,06 min, [M+H]<sup>+</sup> 293;

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera similar:

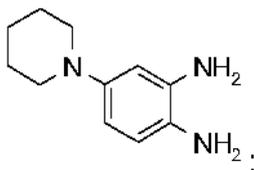
#### 5-Morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina



sólido marrón oscuro; HPLC/EM 0,72 min, [M+H]<sup>+</sup> 194;

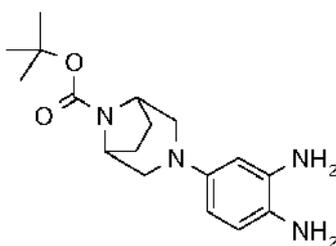
- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,02-5,99 (m, 1H), 4,36 (s. a., 2H), 3,98 (s. a., 2H), 3,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 4,8 Hz, 4H).

#### 5-Morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina



aceite marrón oscuro; HPLC/EM 0,95 min, [M+H]<sup>+</sup> 193.

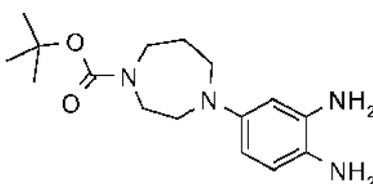
- 25 3-(3,4-Diaminofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo



sólido gris claro; HPLC/EM 1,13 min, [M+H]<sup>+</sup> 319;

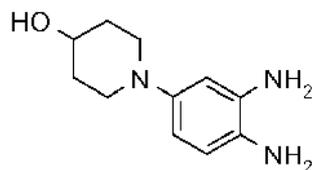
5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,17 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 1,92 - 1,69 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

4-(3,4-Diaminofenil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo



espuma marrón oscuro; HPLC/EM 1,09 min, [M+H]<sup>+</sup> 307.

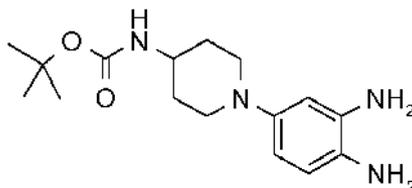
1-(3,4-Diamino-fenil)-piperidin-4-ol



10

sólido marrón oscuro; HPLC/EM 0,27 min, [M+H]<sup>+</sup> 208.

Éster terc-butílico del ácido [1-(3,4-diamino-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico

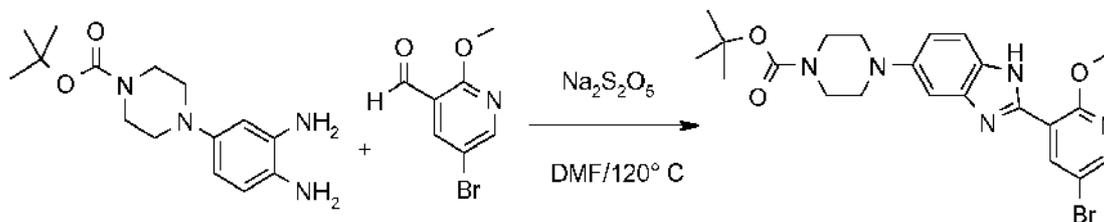


sólido marrón; HPLC/EM 0,96 min, [M+H]<sup>+</sup> 307;

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,3 (m, 5H), 1,76 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Derivados de 2-(5-bromo-2-metoxi-3-piridil)-1H-bencimidazol:

Síntesis de 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



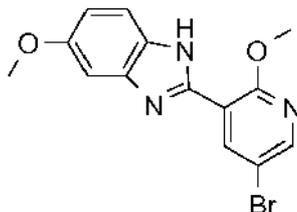
20 A una disolución de 5-bromo-2-metoxi-piridin-3-carbaldehído (2,16 g, 10,0 mmol) y 4-(3,4-dinitrofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,92 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añade bisulfito de sodio (5,70 g, 30 mmol). Se calienta la suspensión resultante hasta 120°C y se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Se permite que la

mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua (800 ml). Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío. Se tritura el residuo con terc-butil metil éter para proporcionar 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-3-piridil)-1H-bencimidazol-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como cristales gris claro; HPLC/EM 1,47 min,  $[M+H]^+$  488,490;

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,33 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

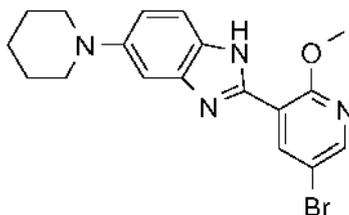
2-(5-Bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-5-metoxi-1H-bencimidazol



10

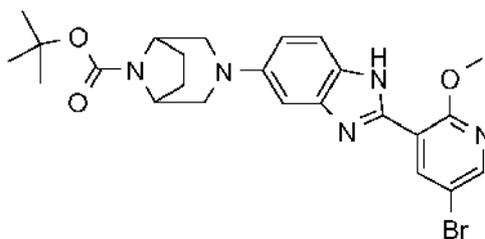
resina marrón; HPLC/EM 2,365 min,  $[M+H]^+$  334,335.

2-(5-Bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-5-piperidin-1-il-1H-bencimidazol



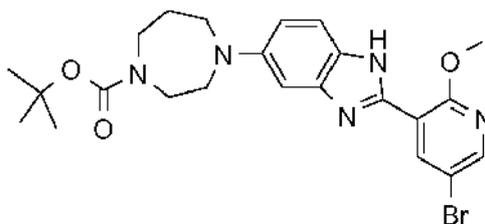
sólido naranja-marrón; HPLC/EM 2,05 min,  $[M+H]^+$  387,389.

- 15 Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-3H-bencimidazol-5-il]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



sólido marrón pálido; HPLC/EM 1,52 min,  $[M+H]^+$  514,516.

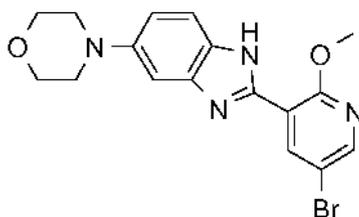
Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-benzimidazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico



20

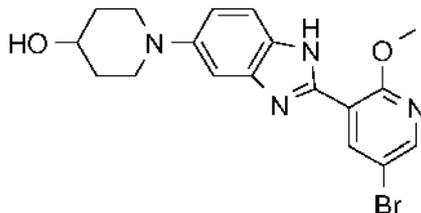
sólido beis; HPLC/EM 1,36 min,  $[M+H]^+$  502,504.

2-(5-Bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol



sólido marrón oscuro; HPLC/EM 2,19 min,  $[M+H]^+$  389,391.

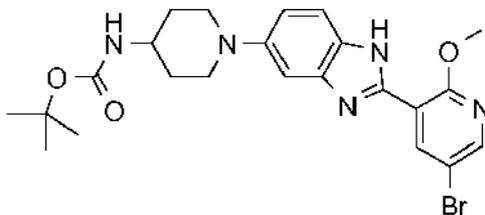
1-[2-(5-Bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-piperidin-4-ol



5 goma marrón; HPLC/EM 1,10 min,  $[M+H]^+$  403,405;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , d-TFA)  $\delta$  8,78 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 9,0, 2,2$  Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,96 (tt,  $J = 7,5, 3,5$  Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H).

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-piperidin-4-il}-carbámico



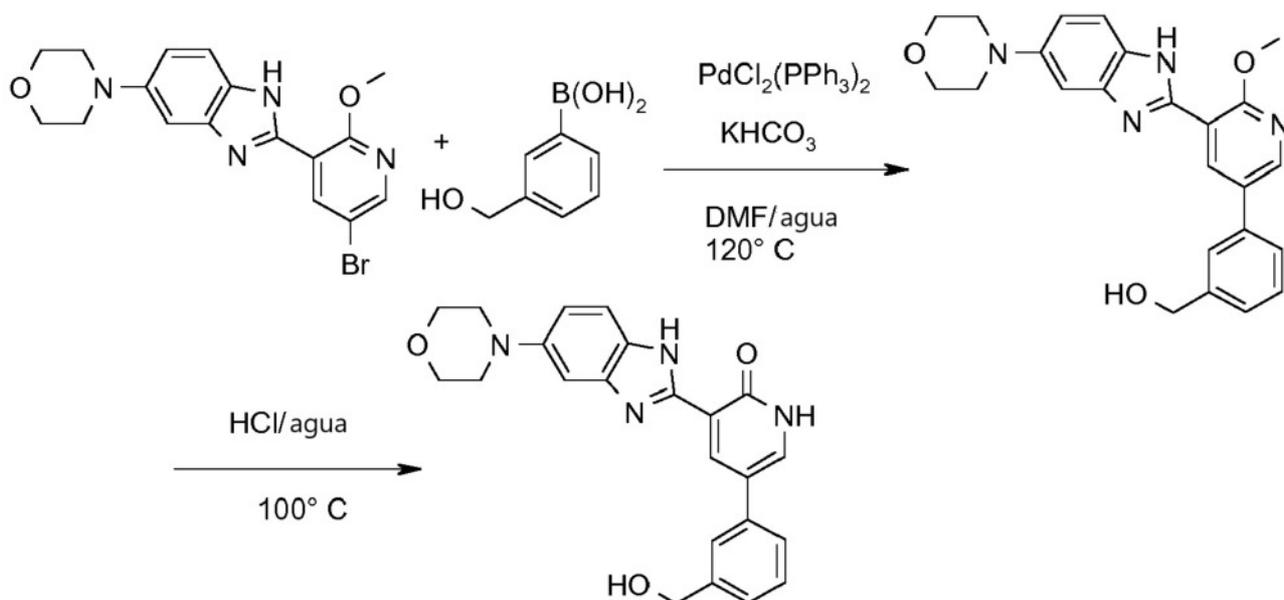
10

sólido amarillo; HPLC/EM 1,29 min,  $[M+H]^+$  502,504;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,59 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 9,1, 2,2$  Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

15 **Ejemplos**

5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A1")



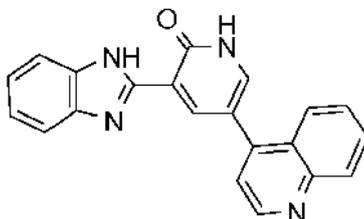
Se carga un vial de microondas con 2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol (195 mg, 0,50 mmol), ácido [3-(hidroximetil)-fenil] borónico (85 mg, 0,56 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (80 mg, 0,80 mmol), DMF (1,50 ml) y agua (0,75 ml). Se purga el vial con nitrógeno. Luego, se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,0 mg, 11 mmol) bajo nitrógeno y se irradia la mezcla de reacción en un reactor de microondas durante 1 hora a  $120^\circ\text{C}$ . Se filtra la mezcla de reacción sobre kieselguhr y se lava la torta de filtro con diclorometano. Se evapora el filtrado y se somete a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar {3-[6-metoxi-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol como un sólido marrón; HPLC/EM 1,16 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.

Se carga un vial de microondas con {3-[6-metoxi-5-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol (83,3 mg, 0,20 mmol), agua (1 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 1 ml). Se irradia el vial en el reactor de microondas durante 15 minutos a  $100^\circ\text{C}$ . Se absorbe la mezcla de reacción sobre kieselguhr y se somete a cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 5-(3-(4-hidroximetilfenil)-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona como cristales amarillos; HPLC/EM 1,06 min,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,03 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,30 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H).

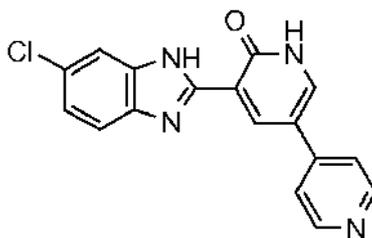
Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

3-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A2")



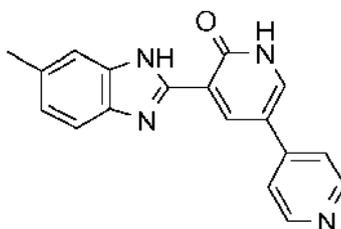
cristales marrón claro, EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  339;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,93 (s, 1H), 12,63 (s, 1H), 8,97 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 8,75 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,84 (ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,80 - 7,48 (m, 4H), 7,18 (m, 2H).

5-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A3")



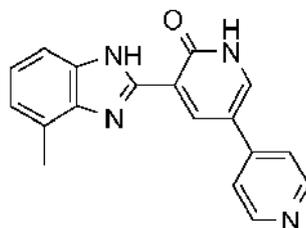
cristales grises, EM-ESI:  $[M+H]^+$  323;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,38 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,06 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 9,02 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 8,07 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 8,8, 2,1$  Hz, 1H).

5 5-(5-Metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A4")



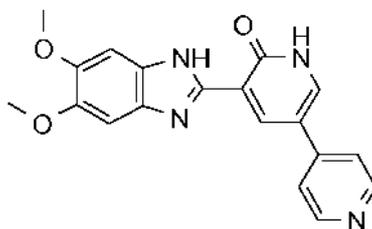
cristales verde claro, EM-ESI:  $[M+H]^+$  303;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,29 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 9,02 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 8,94 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

10 5-(4-Metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A5")



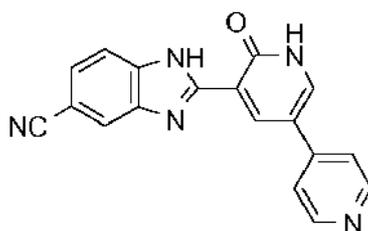
cristales marrón claro, EM-ESI:  $[M+H]^+$  303;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,35 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 8,92 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

15 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A6")



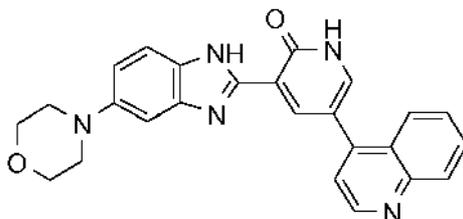
sólido amarillo, EM-ESI:  $[M+H]^+$  349;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,29 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 9,05 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 8,92 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 3,93 (s, 6H).

2-(6-Oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo ("A7")



EM-ESI:  $[M+H]^+$  314;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,36 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,01 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 8,98 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 8,43 - 8,42 (m, 2H), 8,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H).

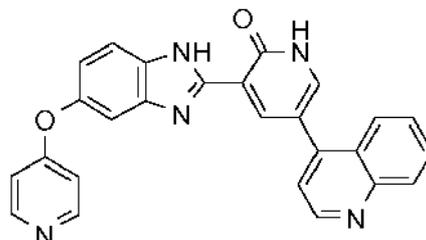
3-(6-Morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A9")



5

EM-ESI:  $[M+H]^+$  424;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,51 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 9,05 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 3H), 8,26 (m, 2H), 8,05 (dd,  $J = 8,5, 7,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 3,89 (dd,  $J = 6,1, 3,5$  Hz, 4H), 3,44 - 3,31 (m, 4H).

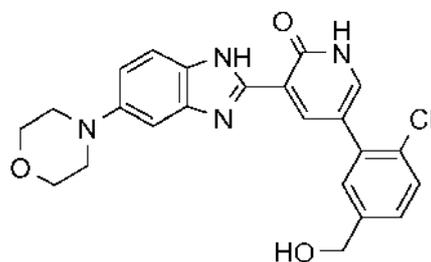
3-[5-(Piridin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A10")



10

EM-ESI:  $[M+H]^+$  432;  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,48 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 9,08 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,88 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 8,54 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,31 - 8,21 (m, 2H), 8,13 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 8,03 (ddd,  $J = 8,3, 7,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H).

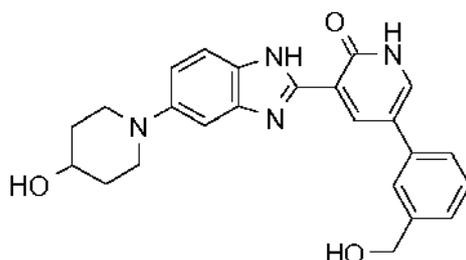
5-(2-Cloro-5-hidroxi-metil-fenil)-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A11")



15

HPLC/EM 1,09 min,  $[M+H]^+$  437;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,83 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 3,30 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H).

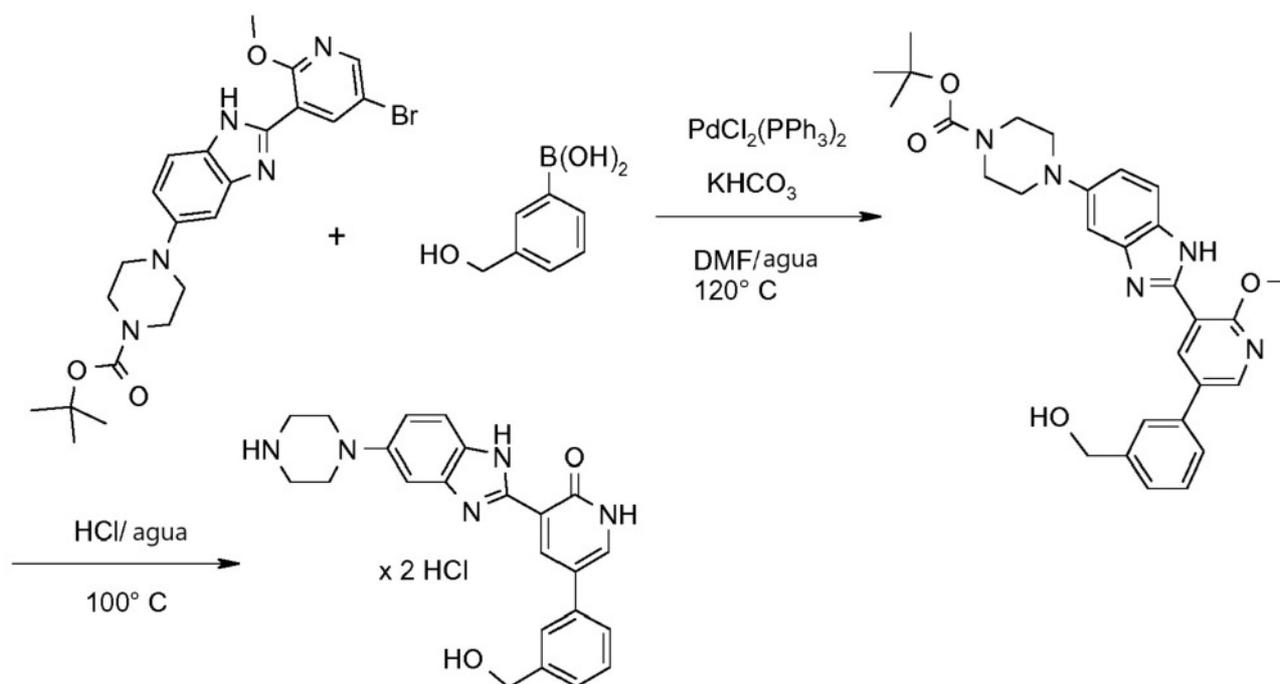
5-(3-Hidroxi-metil-fenil)-3-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A12")



5

sólido amarillo; HPLC/EM 0,97 min,  $[M+H]^+$  417;  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,12 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 9,0, 2,2$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (dt,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,97 (tt,  $J = 7,4, 3,5$  Hz, 1H), 3,77 (ddd,  $J = 11,4, 7,4, 3,7$  Hz, 2H), 3,62 (ddd,  $J = 11,6, 7,9, 3,6$  Hz, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Diclorhidrato de 5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A13")



10

Se carga un vial de microondas con éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico (488 mg, 1,00 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (182 mg, 1,20 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (101 mg, 1,20 mmol), DMF (4,0 ml) y agua (1,0 ml). Se purga el vial con nitrógeno. Entonces, se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (14 mg, 20 mmol) bajo nitrógeno y se irradia la mezcla de reacción en un reactor de microondas durante 1 hora a 120° C. Se extingue la mezcla de reacción con agua. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[2-[5-(3-hidroximetilfenil)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico como un sólido amarillo;

15

A éster terc-butílico del ácido 4-[2-[5-(3-hidroximetilfenil)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico (510 mg, 0,99 mmol) se le añaden agua (3,5 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 4,4 ml).

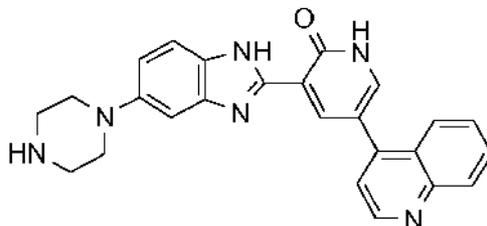
20

Se agita la suspensión resultante durante 14 horas a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se tritura el residuo con etanol para proporcionar diclorhidrato de 5-(3-hidroximetilfenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona como cristales naranjas; HPLC/EM 0,92 min,  $[M+H]^+$  402;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14,99 (sa, 1H), 14,85 (sa, 1H), 13,34 (s, 1H), 9,46 (s, 2H), 9,41 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,72 (dt,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,28 (m, 4H).

25

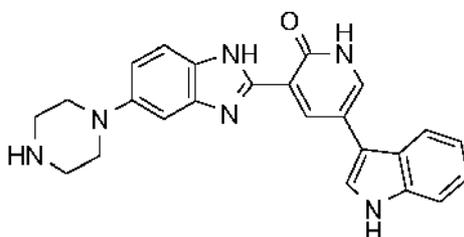
Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

3-(6-Piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A14")



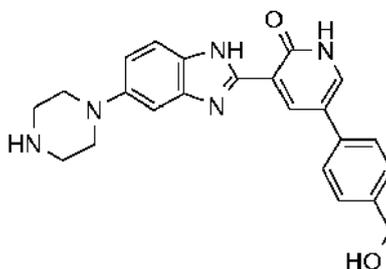
EM-ESI:  $[M+H]^+$  423;  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,51 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 9,04 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 3H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,04 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,1$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J = 6,9, 3,7$  Hz, 4H), 3,37 (dd,  $J = 6,7, 3,8$  Hz, 4H).

5-(1H-Indol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A15")



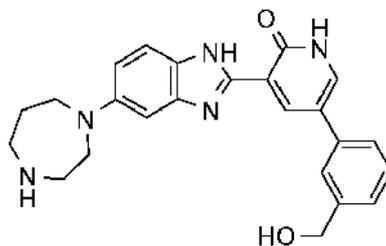
EM-ESI:  $[M+H]^+$  411;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,22 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,48 (dd,  $J = 6,7, 3,6$  Hz, 4H), 3,36 (dd,  $J = 6,8, 3,6$  Hz, 4H).

5-(4-Hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A16")



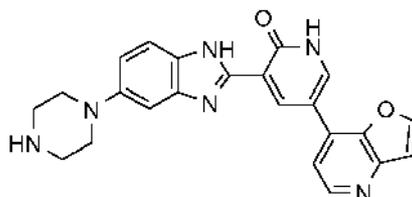
HPLC/EM 0,91 min,  $[M+H]^+$  402;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,05 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,28 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,41 (dd,  $J = 7,0, 3,6$  Hz, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 4H).

3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona ("A17")



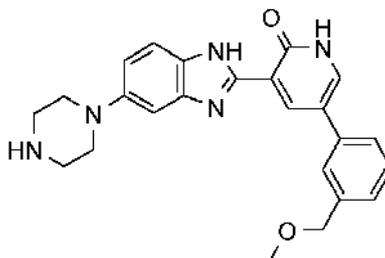
sólido naranja, HPLC/EM 0,94 min,  $[M+H]^+$  416;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,01 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 1H), 7,73 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,60 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,34 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,14 (p,  $J = 6,2$  Hz, 2H).

5-Furo[3,2-b]piridin-7-il-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A18")



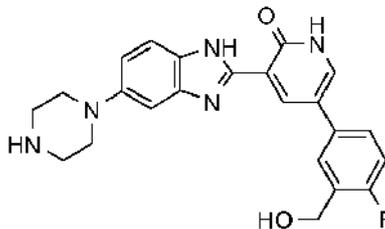
sólido naranja, HPLC/EM 0,90 min,  $[M+H]^+$  413;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,58 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 9,06 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 9,01 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,86 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 4H).

5 5-(3-Metoximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A19")



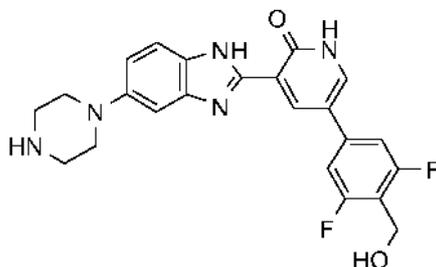
sólido amarillo, HPLC/EM 0,98 min,  $[M+H]^+$  416;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,06 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,30 (m, 7H).

10 5-(4-Fluoro-3-hidroxitetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A20")



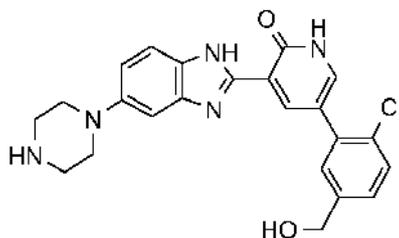
sólido naranja, HPLC/EM 0,95 min,  $[M+H]^+$  420;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 6,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,69 (ddd,  $J = 7,9, 4,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,28 (dd,  $J = 9,8, 8,5$  Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,37 (m, 4H).

15 Diclorhidrato de 5-(3,5-difluoro-4-hidroxitetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A21")



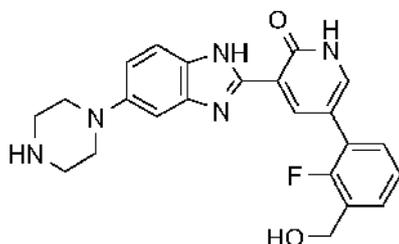
sólido amarillo, HPLC/EM 0,91 min,  $[M+H]^+$  438;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,25 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,40 - 3,29 (m, 4H).

20 Diclorhidrato de 5-(2-cloro-5-hidroxitetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A22")



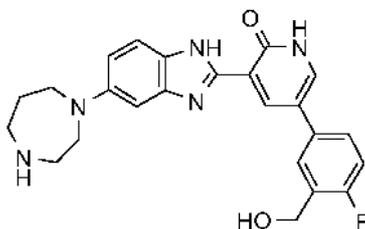
sólido amarillo, HPLC/EM 0,92 min,  $[M+H]^+$  436;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,41 - 3,25 (m, 4H).

- 5 5-(2-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A23")



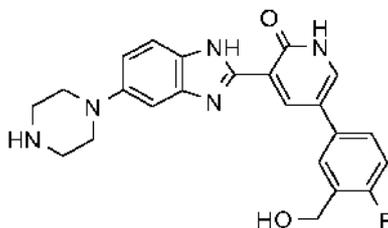
polvo naranja, HPLC/EM 0,89 min,  $[M+H]^+$  420;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  8,98 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,43 - 3,30 (m, 4H).

- 10 3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(4-fluoro-3-hidroximetilfenil)-1H-piridin-2-ona ("A24")



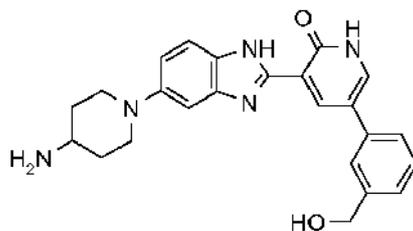
polvo naranja, HPLC/EM 0,93 min,  $[M+H]^+$  434;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  9,06 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,23 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,76 - 3,57 (m, 3H), 3,42 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

- 15 Bistrifluoroacetato de 5-(3-fluoro-4-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A25")



sólido naranja, HPLC/EM 0,90 min,  $[M+H]^+$  430;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,43 - 3,33 (m, 4H).

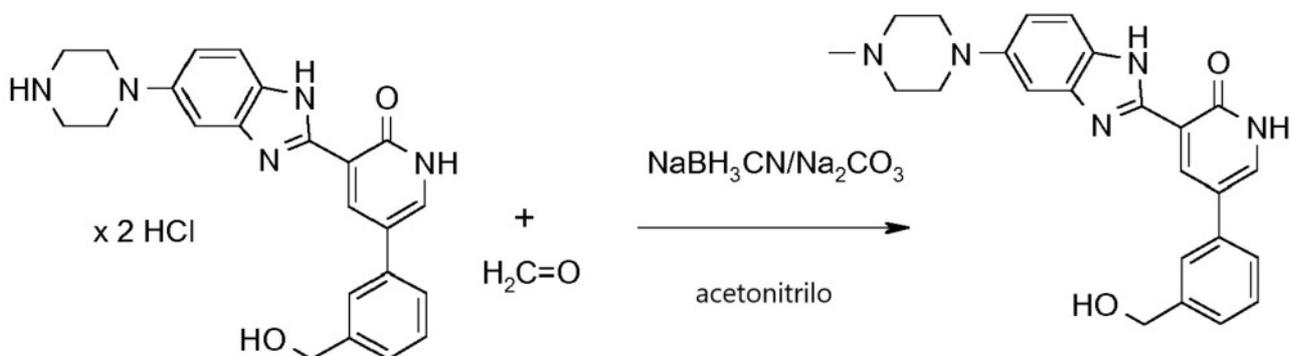
- 20 Diclorhidrato de 3-[5-(4-amino-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-hidroximetilfenil)-1H-piridin-2-ona ("A26")



5

sólido naranja, HPLC/EM 0,90 min,  $[M+H]^+$  416;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,28 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,79 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 3,45 (m, 3H), 2,19 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 2,03 (m, 2H).

5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A27")



10

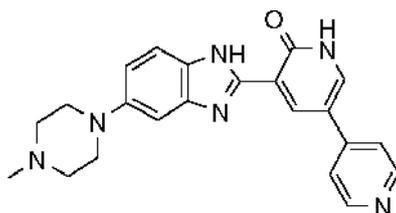
A una suspensión de diclorhidrato de 5-(3-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona (94,9 mg, 0,20 mmol) y carbonato de sodio (64 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añade formaldehído (disolución acuosa al 35%, 78  $\mu\text{l}$ , 1,0 mmol). Se agita la mezcla durante cinco minutos a temperatura ambiente. Entonces, se añade cianoborohidruro de sodio (15,1 mg, 0,40 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 22 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-(3-hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona como un sólido amarillo; HPLC/EM 0,93 min,  $[M+H]^+$  416;

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,08 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,94 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 3,65 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,30 (t,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 3,15 (t,  $J = 12,7$  Hz, 2H), 2,95 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

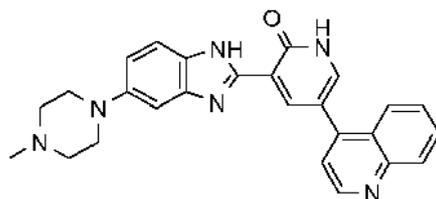
5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A28")



20

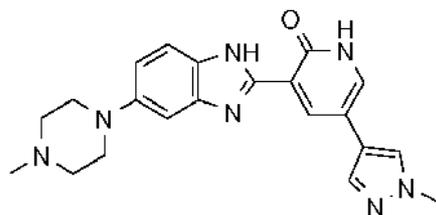
EM-ESI:  $[M+H]^+$  387;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $\text{d}_1$ )  $\delta$  9,38 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 9,07 - 9,00 (m, 2H), 8,97 (dd,  $J = 2,8$ , 1,4 Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 8,10 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 3,94 (d,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 3,67 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 2H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,97 (s, 3H).

3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A29")



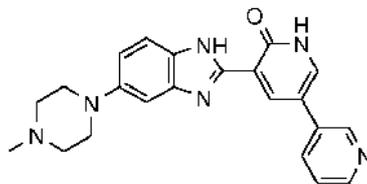
5 EM-ESI:  $[M+H]^+$  437;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,47 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,97 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,00 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 9,2, 2,3$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 3,91 (d,  $J = 13,1$  Hz, 2H), 3,60 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,25 (td,  $J = 12,1, 2,9$  Hz, 2H), 3,08 (t,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,91 (s, 3H).

3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A30")



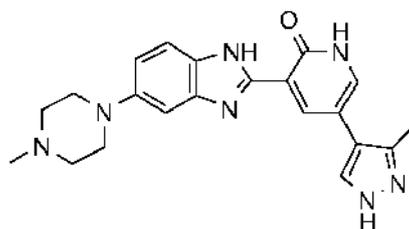
10 EM-ESI:  $[M+H]^+$  390;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,23 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 3,64 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,94 (s, 3H).

5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona ("A31")



EM-ESI:  $[M+H]^+$  387.

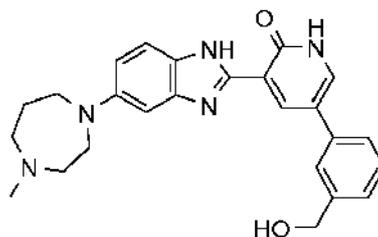
3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A32")



15

EM-ESI:  $[M+H]^+$  390;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,29 (td,  $J = 11,9, 3,0$  Hz, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A33")

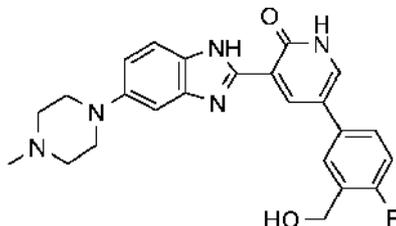


20

sólido naranja-marrón, HPLC/EM 0,94 min,  $[M+H]^+$  430;  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,09 (s, 1H, formiato), 7,74 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45

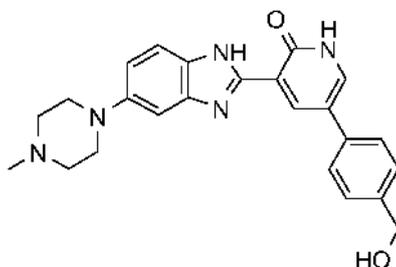
(t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (m, 2H).

5-(4-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A34")



5 sólido amarillo, HPLC/EM 0,95 min,  $[M+H]^+$  434;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,06 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H, formiato), 7,87 (dd,  $J = 7,0, 2,5$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,66 (ddd,  $J = 7,9, 4,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (dd,  $J = 9,8, 8,5$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,94 (d,  $J = 13,1$  Hz, 2H), 3,65 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 3,25 - 3,09 (m, 2H) 2,96 (s, 3H).

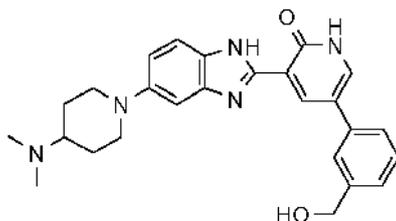
5-(4-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A35")



10

sólido amarillo, HPLC/EM 0,92 min,  $[M+H]^+$  416;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,94 (d,  $J = 13,1$  Hz, 2H), 3,65 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,31 (t,  $J = 11,4$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J = 12,3$  Hz, 2H), 2,96 (s, 3H).

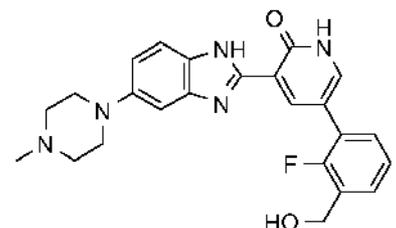
15 Formiato de 3-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona ("A36")



20

sólido amarillo, HPLC/EM 0,92 min,  $[M+H]^+$  445;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,03 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H, formiato), 7,80 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,60 (dt,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,91 (d,  $J = 12,7$  Hz, 2H), 3,40 (ddt,  $J = 11,8, 7,4, 3,7$  Hz, 1H), 3,04 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,17 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 1,82 (qd,  $J = 12,1,4,0$  Hz, 2H).

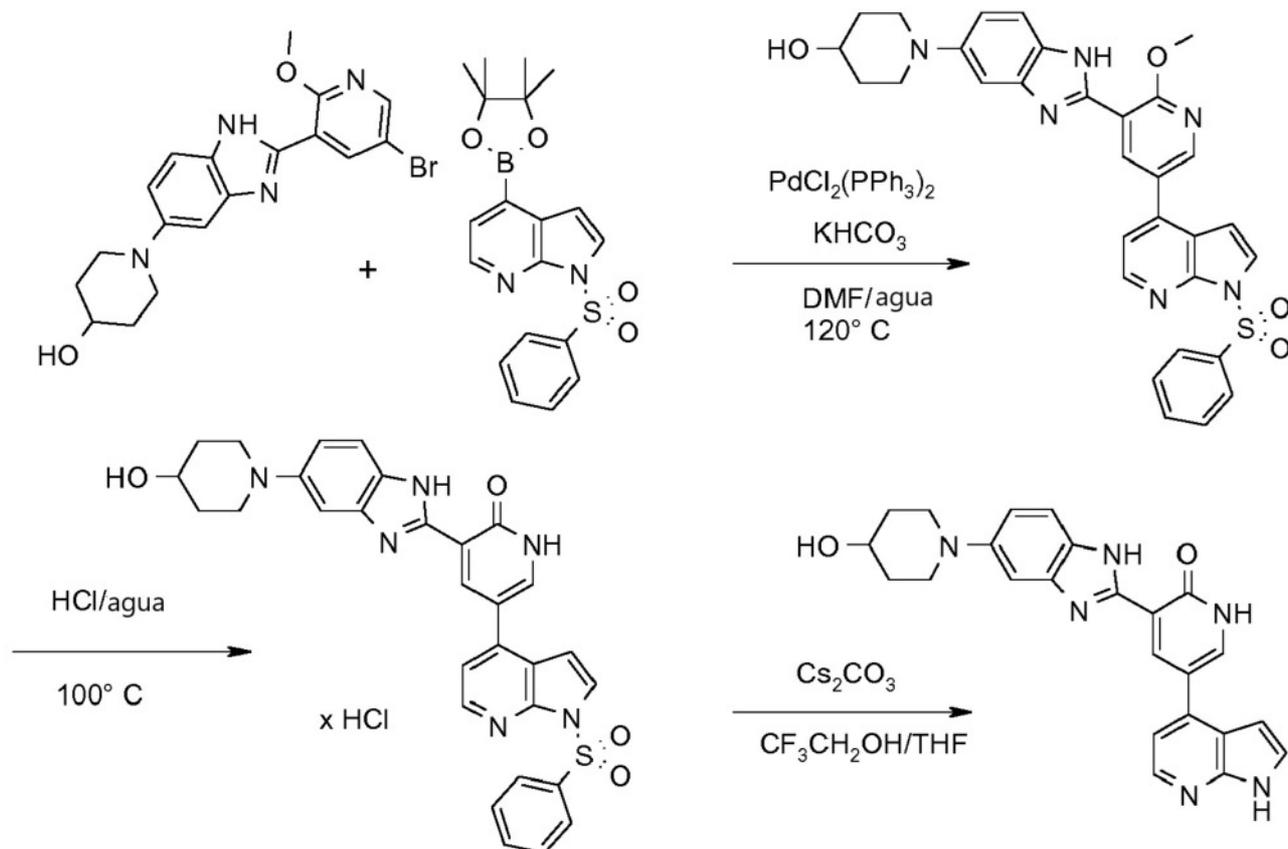
Trifluoroacetato de 5-(2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona ("A37")



25

sólido amarillo, HPLC/EM 0,90 min,  $[M+H]^+$  434;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  8,94 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,26 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (d,  $J = 13,4$  Hz, 2H), 3,65 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 3,43 - 3,25 (m, 2H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,95 (s, 3H).

3-[5-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A38")

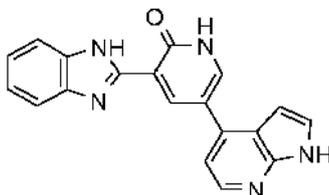


- 5 Se carga un vial de microondas con 1-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-piperidin-4-ol (371 mg, 0,92 mmol), éster de pinacol del ácido 1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-borónico (368 mg, 0,96 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (122 mg, 1,22 mmol), DMF (2,0 ml) y agua (0,4 ml). Se purga el vial con nitrógeno. Entonces, se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (13 mg, 18  $\mu$ mol) bajo nitrógeno y se irradia la mezcla de reacción en un reactor de microondas durante 1 hora a 120° C. Se vierte la mezcla de reacción en agua (20 ml), se separa por filtración el precipitado resultante y se lava con agua. Se somete a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar 1-{2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il}-piperidin-4-ol como un sólido amarillo; HPLC/EM 1,22 min, [M+H]<sup>+</sup> 581; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,94 (tt, J = 7,5, 3,6 Hz, 1H), 3,77 (ddd, J = 11,2, 7,7, 4,4 Hz, 2H), 3,57 (ddd, J = 11,7, 8,2, 3,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).
- 15 Se carga un vial de microondas con 1-{2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il}-piperidin-4-ol (308 mg, 0,53 mmol), agua (1,8 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 1,8 ml). Se irradia el vial en el reactor de microondas durante 15 minutos a 100°C. Se vierte la mezcla de reacción en 30 ml de disolución de NaOH 1 N. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona como un sólido marrón; HPLC/EM 1,10 min, [M+H]<sup>+</sup> 567; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>)  $\delta$  9,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,96 (tt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 11,3, 7,4, 3,7 Hz, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,6, 7,8, 3,6 Hz, 2H), 2,15 (ddt, J = 14,2, 6,9, 3,5 Hz, 2H), 1,92 (dtd, J = 14,1, 7,7, 3,6 Hz, 2H).
- 25 A una suspensión de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona (153 mg, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (259 mg, 0,80 mmol) en THF (500 ml) se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (500 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se somete a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice para proporcionar 3-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona como un sólido amarillo; HPLC/EM 0,92 min, [M+H]<sup>+</sup> 427; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>)  $\delta$  9,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, J = 6,3 Hz,
- 30

1H), 7,15 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 3,97 (tt,  $J = 7,1, 3,4$  Hz, 1H), 3,78 (ddd,  $J = 11,4, 7,7, 3,6$  Hz, 2H), 3,61 (ddd,  $J = 11,7, 7,6, 3,6$  Hz, 2H), 2,15 (ddd,  $J = 14,3, 7,3, 3,7$  Hz, 2H), 1,91 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

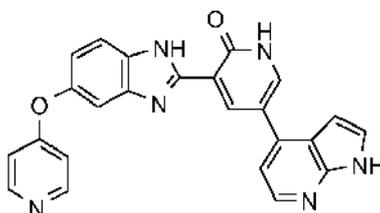
3-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A39")



5

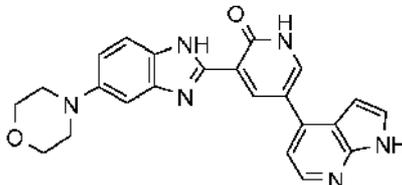
EM-ESI:  $[M+H]^+$  328;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,40 (sa, 1H), 11,96 (s, 1H), 9,09 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,41 - 8,29 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H).

3-[5-(Piridin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A40")



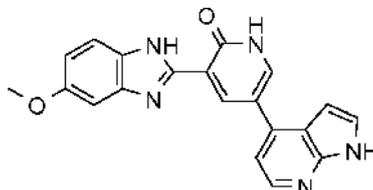
10 EM-ESI:  $[M+H]^+$  421.

3-(5-Morfolin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A41")



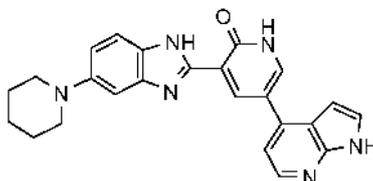
15 HPLC/EM 0,97 min,  $[M+H]^+$  413;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,45 - 3,23 (m, 4H).

3-(5-Metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A42")



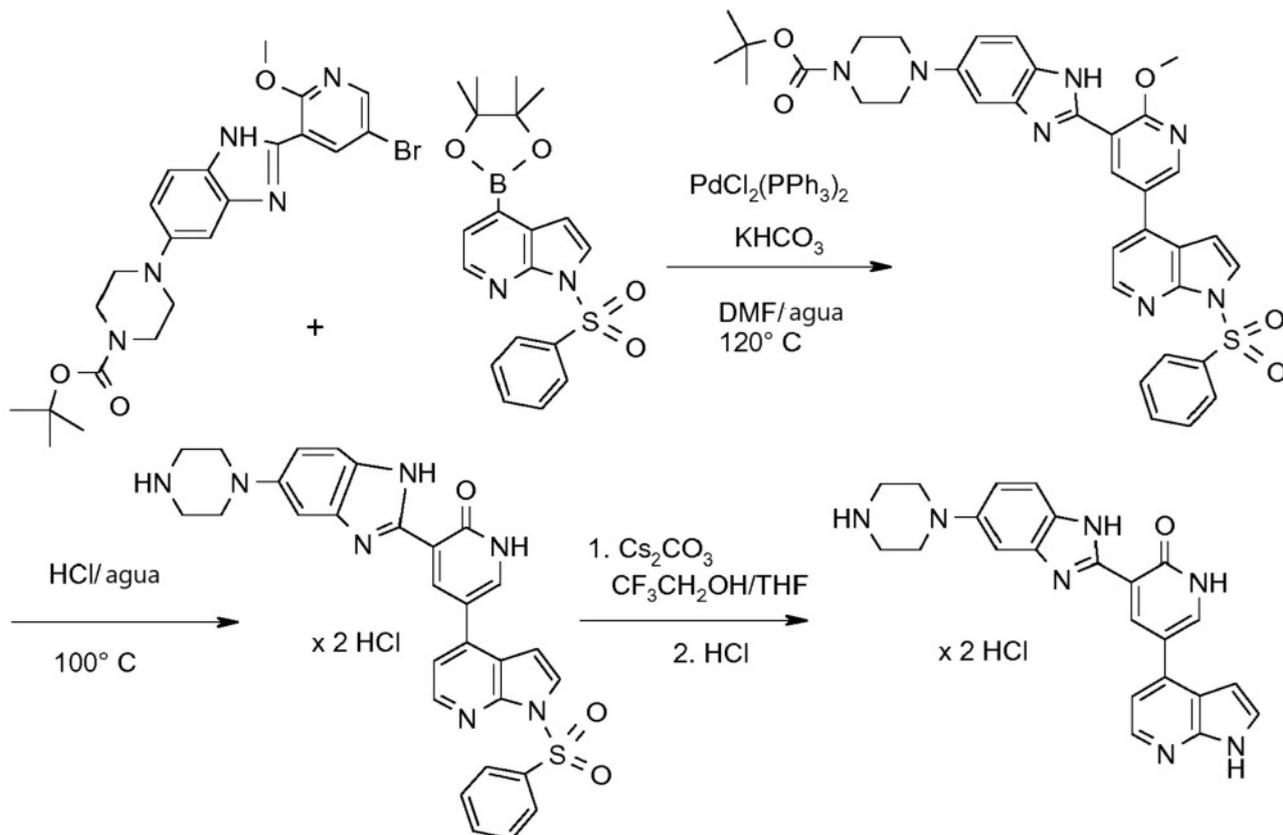
20 EM-ESI:  $[M+H]^+$  358;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  9,12 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

3-(5-Piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A43")



HPLC/EM 1,01 min,  $[M+H]^+$  411;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  9,23 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J = 9,0, 2,2$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 3,63 (t,  $J = 5,5$  Hz, 4H), 1,96 (m, 4H), 1,78 - 1,63 (m, 2H).

Diclorhidrato de 3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A44")



5

10

15

Se carga un vial de microondas con éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico (464 mg, 0,95 mmol), éster de pinacol del ácido 1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-borónico (588 mg, 1,53 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (125 mg, 1,25 mmol), DMF (2,4 ml) y agua (1,2 ml). Se purga el vial con nitrógeno. Entonces, se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (42 mg, 0,06 mmol) bajo nitrógeno y se irradia la mezcla de reacción en un reactor de microondas durante 2 horas a  $120^\circ\text{C}$ . Se filtra la mezcla de reacción sobre kieselguhr y se concentra el filtrado a vacío. Se somete a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il}-piperazin-1-carboxílico como un sólido amorfo beis; HPLC/EM 2,82 min,  $[M+H]^+$  666;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,79 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,98 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,06 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,57 (t,  $J = 5,1$  Hz, 4H), 3,28 (t,  $J = 5,2$  Hz, 4H), 1,39 (s, 9H).

20

Se carga un vial de microondas con éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il}-piperazin-1-carboxílico (266 mg, 0,40 mmol), agua (1,5 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 1,5 ml). Se irradia el vial en el reactor de microondas durante 30 minutos a  $100^\circ\text{C}$ . Se vierte la mezcla de reacción en 30 ml de disolución de  $\text{NaOH}$  1 N. Se evapora el precipitado resultante para proporcionar diclorhidrato de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona como un sólido beis; HPLC/EM 1,05 min,  $[M+H]^+$  552.

25

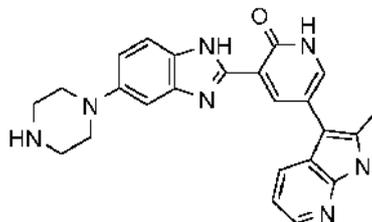
30

A una suspensión de diclorhidrato de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona (50 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (200 mg, 0,61 mmol) en THF (1 ml) se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 45 horas a  $80^\circ\text{C}$ . Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se combinan las fracciones que contienen producto y se evaporan. Se disuelve el residuo en  $\text{HCl}$  2 N (1 ml) y se agita durante 2 horas a  $80^\circ\text{C}$ . Se evapora la disolución y se seca el residuo a vacío para proporcionar sobre una columna de gel de sílice para proporcionar diclorhidrato de 3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona como un polvo fino naranja; HPLC/EM 0,87 min,  $[M+H]^+$  412.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  16 (sa, 2H), 12,37 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 9,9 (sa, 2H), 9,01 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,30 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J = 3,5,$

2,5 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 3,6, 1,7$  Hz, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

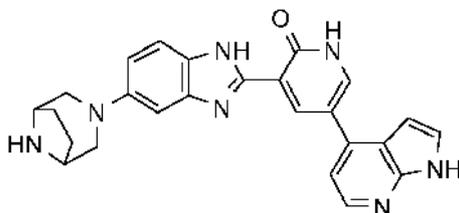
5-(2-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A45")



5

HPLC/EM 0,89 min,  $[M+H]^+$  426;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,68 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 5,9, 1,2$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,9, 5,9$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 3,52 (dd,  $J = 7,0, 3,6$  Hz, 4H), 3,45 - 3,31 (m, 4H), 2,67 (s, 3H).

3-[6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A46")

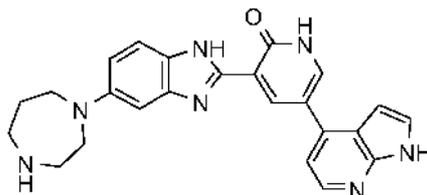


10

sólido marrón, HPLC/EM 0,93 min,  $[M+H]^+$  438;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,20 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 9,2, 2,3$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,76 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 3,27 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,09 (s, 4H).

15

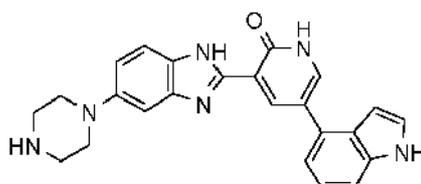
3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A47")



20

sólido marrón claro, HPLC/EM 0,93 min,  $[M+H]^+$  426;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 3,79 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,58 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,16 (dd,  $J = 6,6, 4,3$  Hz, 2H), 2,14 (p,  $J = 5,9$  Hz, 2H).

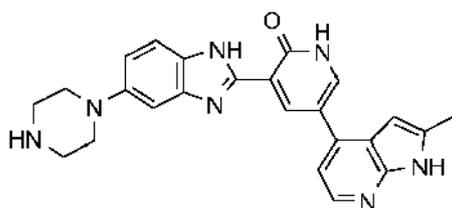
5-(1H-Indol-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A48")



25

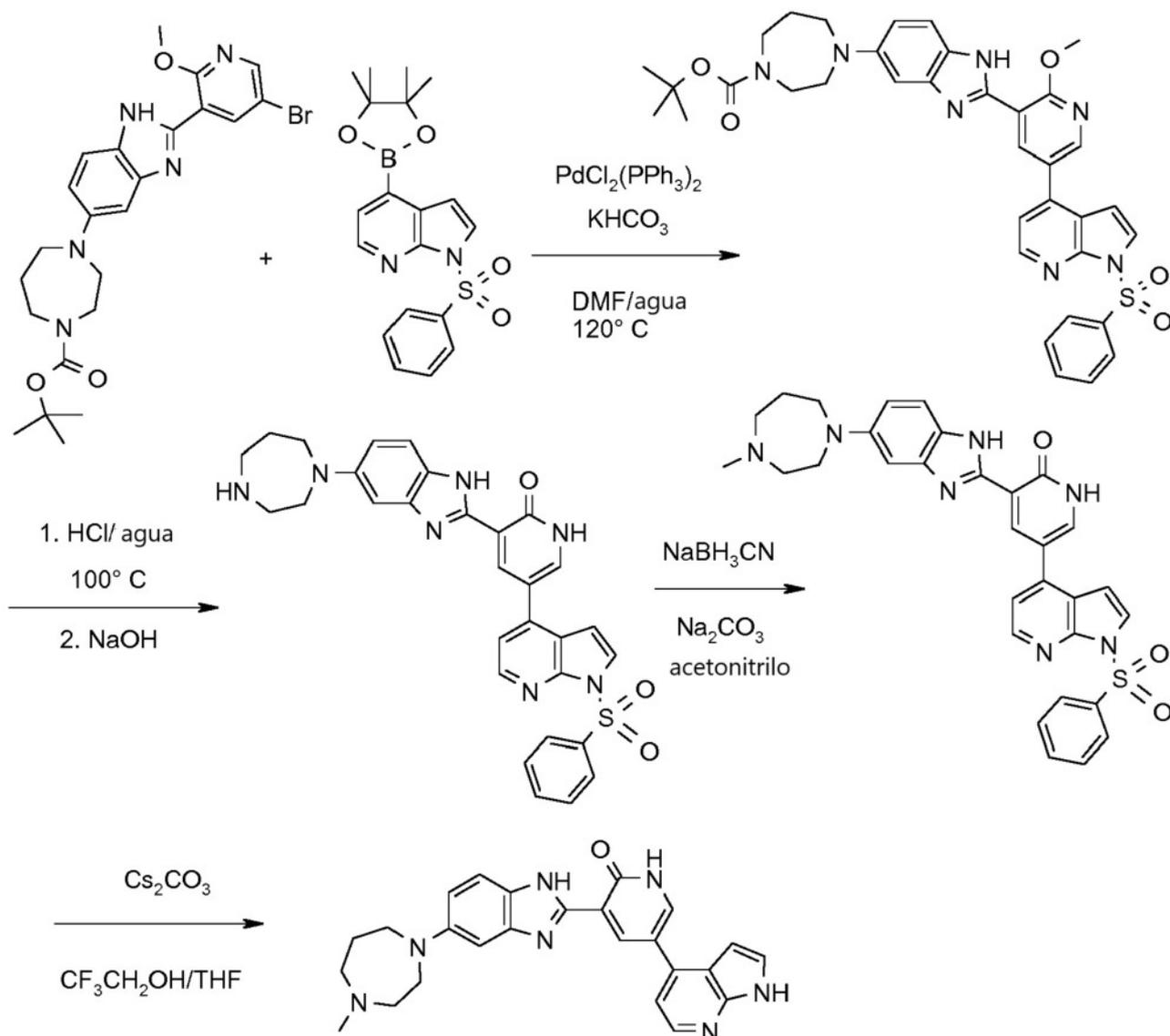
sólido amarillo-oliva, HPLC/EM 0,97 min,  $[M+H]^+$  411;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{TFA-d}_1$ )  $\delta$  9,00 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 7,08 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24 (m, 4H).

5-(2-Metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona ("A48a")



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , TFA- $d_4$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,40-3,45 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

5 3-[5-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A49")



Se carga un vial de microondas con éster terc-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico (502 mg, 1,00 mmol), éster de pinacol del ácido 1-fenilsulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ácido borónico (500 mg, 1,30 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (119 mg, 1,42 mmol), DMF (4,7 ml) y agua (1,2 ml).  
 10 Se purga el vial con nitrógeno. Entonces, se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17 mg, 0,02 mmol) bajo nitrógeno y se irradia la mezcla de reacción en un reactor de microondas durante 30 minutos a 120°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua (80 ml) y se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío. Se filtra el residuo sobre kieselguhr y se concentra el filtrado a vacío. Se somete a cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il]-[1,4]diazepan-1-carboxílico como una cera amarilla; HPLC/EM 1,45 min,  $[M+H]^+$  680.

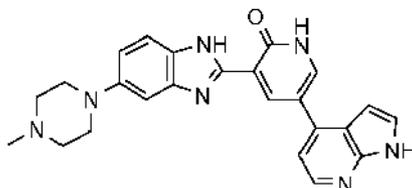
5 En un vial de reacción, se suspende éster terc-butílico del ácido 4-{2-[5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-1H-bencimidazol-5-il}-[1,4]diazepan-1-carboxílico (680 mg, 1,00 mmol) en agua (2,5 ml) y ácido clorhídrico acuoso (37% en peso, 2,5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se hace alcalina con disolución de NaOH 2 N. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-[1,4]diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona como cristales amarillos, HPLC/EM 1,06 min, [M+H]<sup>+</sup> 566.

10 A una suspensión de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-[1,4]diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona (356 mg, 0,63 mmol) y carbonato de sodio (66,9 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añade formaldehído (disolución acuosa al 35%, 248 ml, 3,2 mmol). Se agita la mezcla durante cinco minutos a temperatura ambiente. Entonces, se añade cianoborohidruro de sodio (97,3 mg, 1,26 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 42 horas a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción y se trata el residuo con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-[5-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona como un sólido marrón; HPLC/EM 1,07 min, [M+H]<sup>+</sup> 580.

15 A una disolución de 5-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-[5-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona (267 mg, 0,46 mmol) en THF (2,2 ml) se le añaden carbonato de cesio (454 mg, 1,39 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2,2) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción sobre kieselguhr y se evapora el filtrado. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-[5-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona como cristales naranjas; HPLC/EM 0,92 min, [M+H]<sup>+</sup> 440. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,2 (sa, 3H), 11,84 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H, formiato-H), 8,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 3,5, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,98 (dt, J = 11,8, 6,1 Hz, 2H).

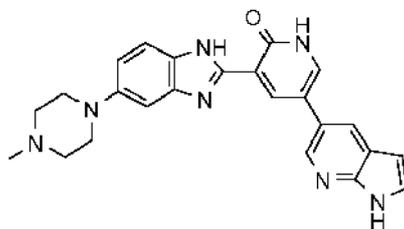
25 Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A50")



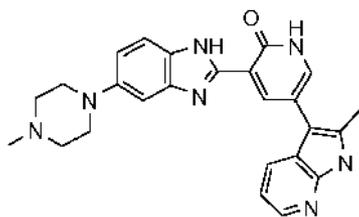
30 HPLC/EM 0,91 min, [M+H]<sup>+</sup> 426; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>) δ 9,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).

3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-piridin-2-ona ("A51")



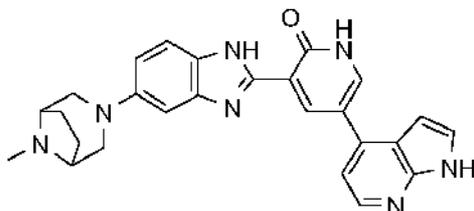
35 EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 426; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>) δ 9,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 3H).

3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(2-metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-il)-1H-piridin-2-ona ("A52")



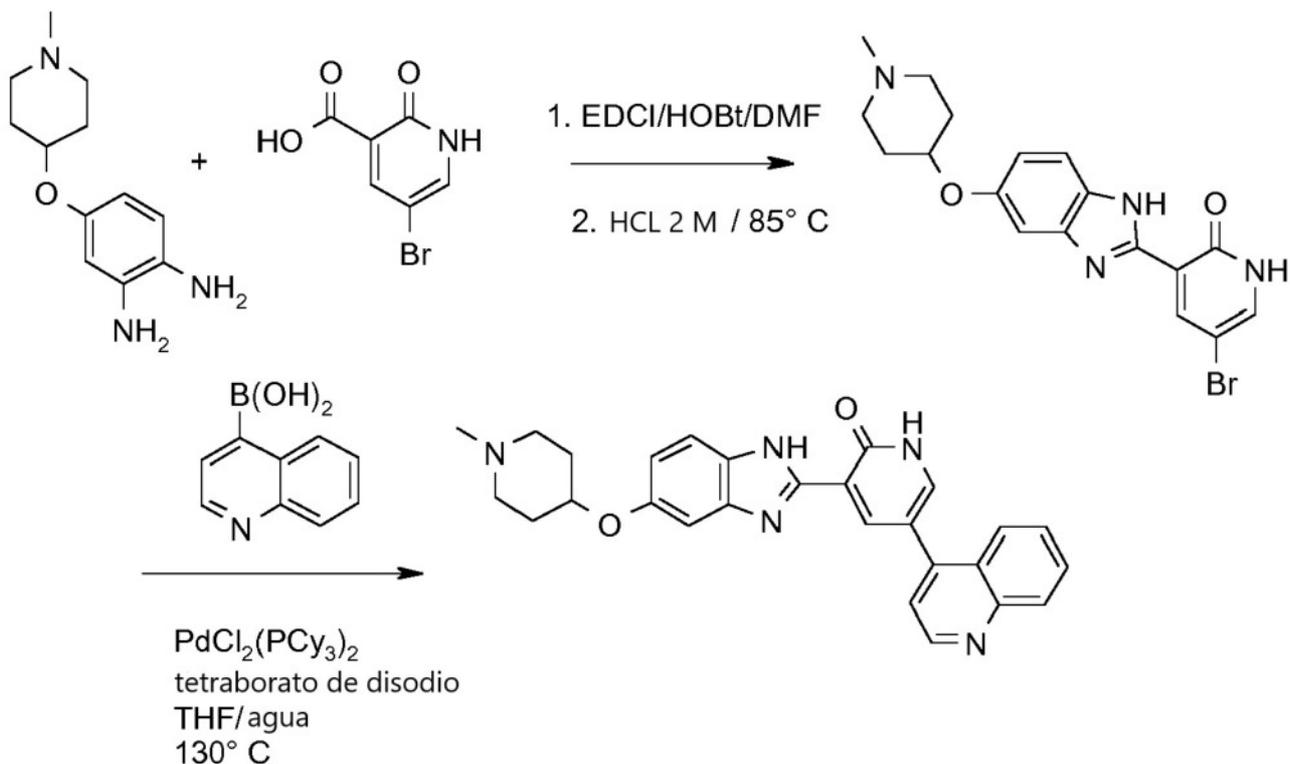
5 HPLC/EM 0,88 min,  $[M+H]^+$  440;  $^1H$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ , TFA- $d_1$ )  $\delta$  8,80 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,60 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 8,50 (dd,  $J = 5,8, 1,2$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,9, 5,8$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J = 13,3$  Hz, 2H), 3,59 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 3,25 (td,  $J = 12,2, 3,1$  Hz, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

3-[6-(8-Metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A53")



10 sólido marrón, HPLC/EM 0,94 min,  $[M+H]^+$  452;  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,84 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 3,36 (d,  $J = 12,3$  Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,15 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

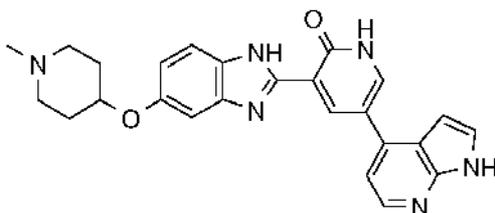
3-[6-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona ("A59")



EM-ESI:  $[M+H]^+$  452.

15 El siguiente compuesto se prepara de manera análoga:

3-[6-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona ("A60")



EM-ESI:  $[M+H]^+$  441.

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Disolución

- 15 Se prepara una disolución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, y se lleva la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oculares.

Ejemplo D: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de una manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos de azúcar

Se presanan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

- 25 Ejemplo G: Cápsulas

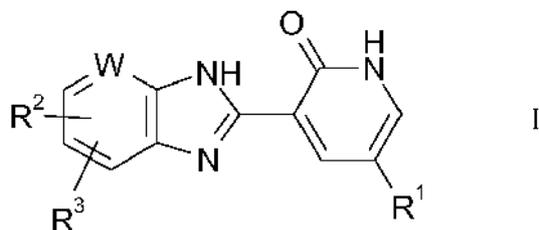
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I en cápsulas de gelatina duras de una manera convencional de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 30 Una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R<sup>1</sup> indica Ar o Het,  
 R<sup>2</sup> indica H, A, Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>4</sup>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>Het<sup>1</sup>, -NR<sup>4</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>4</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,  
 R<sup>3</sup> indica H, A, Hal u OR<sup>4</sup>,  
 R<sup>4</sup> indica H o A',
- 10 W indica CH o N,  
 A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse por grupos O, NH, S, SO, SO<sub>2</sub> y/o CH=CH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,  
 A' indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de C,
- 15 Ar indica fenilo o naftilo, que está no sustituido o mono, di o trisustituido por Hal, A, [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> y/o [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,  
 Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o mono o disustituido por Hal, A, [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> y/o [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,  
 Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),  
 Hal indica F, Cl, Br o I,  
 n indica 0, 1, 2 o 3,  
 m indica 1, 2, 3 o 4,
- 25 y sales farmacéuticamente aceptable sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 30 2. Compuestos según la reivindicación 1 en los que  
 R<sup>2</sup> indica H, A, Hal, CN, OR<sup>4</sup>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o -NR<sup>4</sup>[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>,  
 y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 30 3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que  
 R<sup>3</sup> indica H u OR<sup>4</sup>,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que
- 35 W indica CH,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4, en los que  
 A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 5 6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-5, en los que  
 A' indica H o metilo,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, en los que
- 10 Ar indica fenilo, que está mono, di o tri sustituido por Hal, A,  $[C(R^4)_2]_nOR^4$  y/o  $[C(R^4)_2]_nN(R^4)_2$ ,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, en los que
- 15 Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o monosustituido por A,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, en los que
- 20 Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A, OR<sup>4</sup> y/o N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
10. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-9, en los que
- R<sup>1</sup> indica Ar o Het,
- 25 R<sup>2</sup> indica H, A, Hal, CN, OR<sup>4</sup>,  $-[C(R^4)_2]_nHet^1$ ,  $O[C(R^4)_2]_mHet^1$  o  $-NR^4[C(R^4)_2]_nHet^1$ ,  
 R<sup>3</sup> indica H o OR<sup>4</sup>,  
 R<sup>4</sup> indica H o A',  
 W indica CH,
- A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de C,
- 30 A' indica H o metilo,  
 Ar indica fenilo, que está mono, di o tri sustituido por Hal, A,  $[C(R^4)_2]_nOR^4$  y/o  $[C(R^4)_2]_nN(R^4)_2$ ,  
 Het indica piridilo, quinolilo, [1,8]-naftiridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, indolilo, dihidro-indolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridilo, furilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo o furo[3,2-b]piridinilo, que puede estar no sustituido o monosustituido por A,  
 Het<sup>1</sup> indica piperazinilo, piridilo, piperidinilo, pirazolilo, morfolinilo, imidazolilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo o [1,4]-diazepanilo, que está no sustituido o mono o disustituido por A, OR<sup>4</sup> y/o N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,
- 35 Hal indica F, Cl, Br o I,  
 n indica 0, 1, 2 o 3,  
 m indica 1, 2, 3 o 4,  
 y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 40 11. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionado del grupo

ES 2 766 835 T3

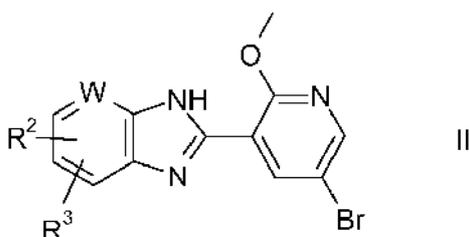
N.º	Nombre
"A1"	5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A2"	3-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A3"	5-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona
"A4"	5-(5-Metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona
"A5"	5-(4-Metil-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona
"A6"	5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona
"A7"	2-(6-Oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-il)-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo
"A9"	3-(6-Morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A10"	3-[5-(Piridin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A11"	5-(2-Cloro-5-hidroximetil-fenil)-3-(5-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A12"	5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A13"	5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A14"	3-(6-Piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A15"	5-(1H-Indol-3-il)-3-(6-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A16"	5-(4-Hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A17"	3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona
"A18"	5-Furo[3,2-b]piridin-7-il-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A19"	5-(3-Metoximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A20"	5-(4-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A21"	5-(3,5-Difluoro-4-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A22"	Diclorhidrato de 5-(2-cloro-5-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A23"	5-(2-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A24"	3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona
"A25"	5-(3-Fluoro-4-hidroximetil-fenil)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A26"	3-[5-(4-Amino-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona
"A27"	5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A28"	5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona
"A29"	3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A30"	3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A31"	5-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-[3,3']bipiridinil-6-ona
"A32"	3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A33"	5-(3-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A34"	5-(4-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A35"	5-(4-Hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A36"	3-[5-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona
"A37"	5-(2-Fluoro-3-hidroximetil-fenil)-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona
"A38"	3-[5-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A39"	3-(1H-Bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A40"	3-[5-(Piridin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona

"A41"	3-(5-Morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A42"	3-(5-Metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A43"	3-(5-Piperidin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A44"	3-(5-Piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A45"	5-(2-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A46"	3-[6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A47"	3-(5-[1,4]Diazepan-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A48"	5-(1H-Indol-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A48a"	5-(2-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-(5-piperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona
"A49"	3-[5-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A50"	3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A51"	3-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-piridin-2-ona
"A52"	3-[5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-piridin-2-ona
"A53"	3-[6-(8-Metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona
"A59"	3-[6-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-quinolin-4-il-1H-piridin-2-ona
"A60"	3-[6-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-piridin-2-ona

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

12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-11 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizado porque

5 a) un compuesto de fórmula II



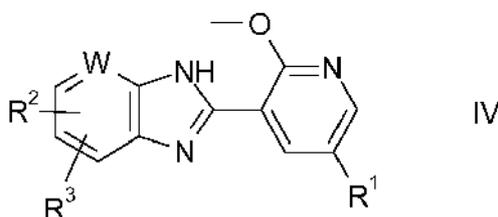
en la que W, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar en un acoplamiento de tipo Suzuki,

con un compuesto de fórmula III

10 L-R<sup>1</sup> III

en la que R<sup>1</sup> tiene los significados indicados en la reivindicación 1, y L indica un ácido borónico o un grupo éster de ácido borónico, para dar un compuesto de fórmula IV



- en la que W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,  
que posteriormente se hace reaccionar con un ácido mineral, o
- b) se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrólisis, o
- c) un radical R<sup>2</sup> se convierte en otro radical R<sup>2</sup> acilando o alquilando un grupo amino,
- 5 y/o
- una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.
13. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Compuestos para el uso de la fórmula I según la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), retinopatía diabética, edema macular diabético (DME), fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, trastornos relacionados con angiogénesis e infecciones bacterianas.
- 15 15. Compuestos para su uso según la reivindicación 14 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas de grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.
- 20 16. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
17. Conjunto (kit) que consiste en envases diferenciados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables sales, solvatos, sales y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y
- 25 (b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.