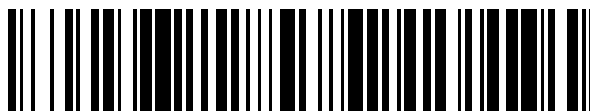


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 113**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 215/18** (2006.01)

**C07D 215/20** (2006.01)

**C07D 215/42** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2016 PCT/US2016/041673**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17011363**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2016 E 16824974 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3319602**

54 Título: **Compuestos de quinolina fusionados como inhibidores de PI3K/mTor**

30 Prioridad:

**11.07.2015 US 201562191375 P**

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

**10.09.2020**

73 Titular/es:

**ADVENCHEN PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)  
887 Patriot Drive Suite A  
Moorpark, CA 93021, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MORENO NOGALES, Ángeles**

ES 2 782 113 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos de quinolina fusionados como inhibidores de PI3K/mTor

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

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

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

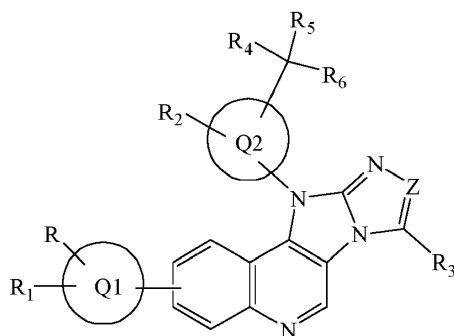
El eje de señalización de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) tiene un impacto sobre el crecimiento, supervivencia, motilidad y metabolismo celular en cáncer, J Clin Oncol 28:1075-1083. La serina-treonina cinasa, diana de rapamicina en mamíferos (mTor) también desempeña un papel importante en la regulación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

La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos de fórmula I que sorprendentemente inhiben el efecto de mTor o pi3k/mTor. Estos son una nueva clase de compuestos que tienen propiedades farmacológicas ventajosas de valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con diversos cánceres, tales como: pero sin limitarse a, tumores de colon, hígado, pulmón, próstata, cerebro, mama; leucemia mielógena crónica; macroglobulinemia; mielofibrosis; policitemia vera; leucemia linfoblástica aguda; y otras enfermedades, tales como: pero sin limitarse a, artritis; enfermedad autoinmunitaria; infección bacteriana; degeneración macular; esclerosis múltiple; neurodegenerativa.

Los ejemplos de compuestos que son similares en estructura o en inhibición de cinasa a los de la presente invención se divulgan en las siguientes literaturas: documentos WO2006122806, WO2008103636, WO2004048365, WO07044698, WO07044729, WO 2009 155 527 y WO 03/097641.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

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



Fórmula I

en la que

40 Q1 y Q2 se seleccionan independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; Q1 es un halógeno cuando R y R<sub>1</sub> no están presentes.

45 Z es N o C-R;

R y R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sub>7</sub>, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>;

50 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo; o ambos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser ciclilo o heterociclilo alifático;

55 R<sub>6</sub> se selecciona de H, -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

Q1 es un halógeno cuando R y R<sub>1</sub> no están preferentes; preferentemente un Br o I;

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

R y R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sub>7</sub>, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; preferentemente es H, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo; o ambos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser ciclilo o heterociclilo alifático; preferentemente son H, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ambos combinados conjuntamente para formar un anillo ciclilo o heterociclilo alifático saturado;

R<sub>6</sub> se selecciona de H, -CH<sub>3</sub> o -CN; preferentemente es -CH<sub>3</sub> o -CN;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I que se puede usar en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, en especial los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas; tales como, pero sin limitarse a, mTor o pi3k/mTor.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, en especial los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas, tales como, pero sin limitarse a, mTor o pi3k/mTor.

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

El término "halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye alquilo sustituido con de 1 a 6 halógenos, tal como -CF<sub>3</sub>.

El término "-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados de 1 a 6 que tienen restos lineales o ramificados, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. El término "-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

El término "-alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define anteriormente, que tienen al menos un triple enlace C-C, tal como -CH<sub>2</sub>-C≡CH.

El término "-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye grupos -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en los que el alquilo inferior es como se define anteriormente, tal como metoxi y etoxi.

5 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, incluye radicales cíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, los sustituyentes se seleccionan del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, preferentemente halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

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

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

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

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

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

administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que se escalonan o se dan independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos.

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

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

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

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

La invención se extiende a todas las formas isómeras incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula I incluyendo enantiómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Las diferentes formas isómeras se pueden separar o resolver una de la otra por procedimientos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por procedimientos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

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

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales

como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción prolongada durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

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

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

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

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

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

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

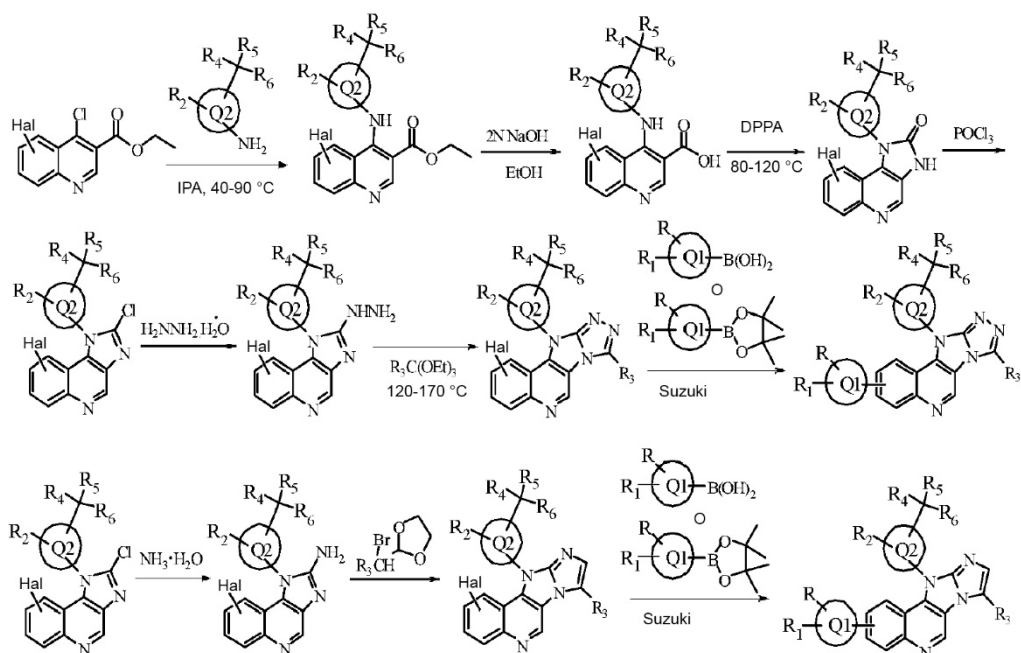
Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal o vaginal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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

- 5 Los compuestos de fórmula general I se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usados, se puede suspender o bien disolver en el vehículo. De forma ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes se pueden disolver en el vehículo.
- 10 Para la administración a animales no humanos, la composición también se puede añadir al pienso o agua potable del animal. Será conveniente formular estas composiciones para pienso y agua potable de animales de modo que el animal ingiera una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. También será conveniente presentar la composición como una premezcla para su adición al pienso o agua potable.
- 15 Para todos los regímenes de uso divulgados en el presente documento para compuestos de fórmula I, el régimen de dosificación oral diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y uso de técnicas de infusión será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces diariamente. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiera para mantener una dosis diaria de desde 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total.
- 20
- 25 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y tasa de eliminación, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se está sometiendo a tratamiento.
- 30 Los compuestos preferentes de la invención tendrán determinadas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, por ejemplo biodisponibilidad oral, toxicidad baja, unión a proteínas séricas baja y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de monocapas de células intestinales humanas, incluyendo las monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados se puede usar para predecir la toxicidad de un compuesto. La unión a proteínas séricas se puede predecir a partir de ensayos de unión a albúmina. La semivida de un compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las semividas *in vitro* de los compuestos se pueden predecir a partir de ensayos de semivida microsómica.
- 35
- 40 Las ilustraciones representativas de la preparación de la presente invención se dan en el esquema I - esquema II. Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida pueden variar y que se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos englobados por la presente invención.

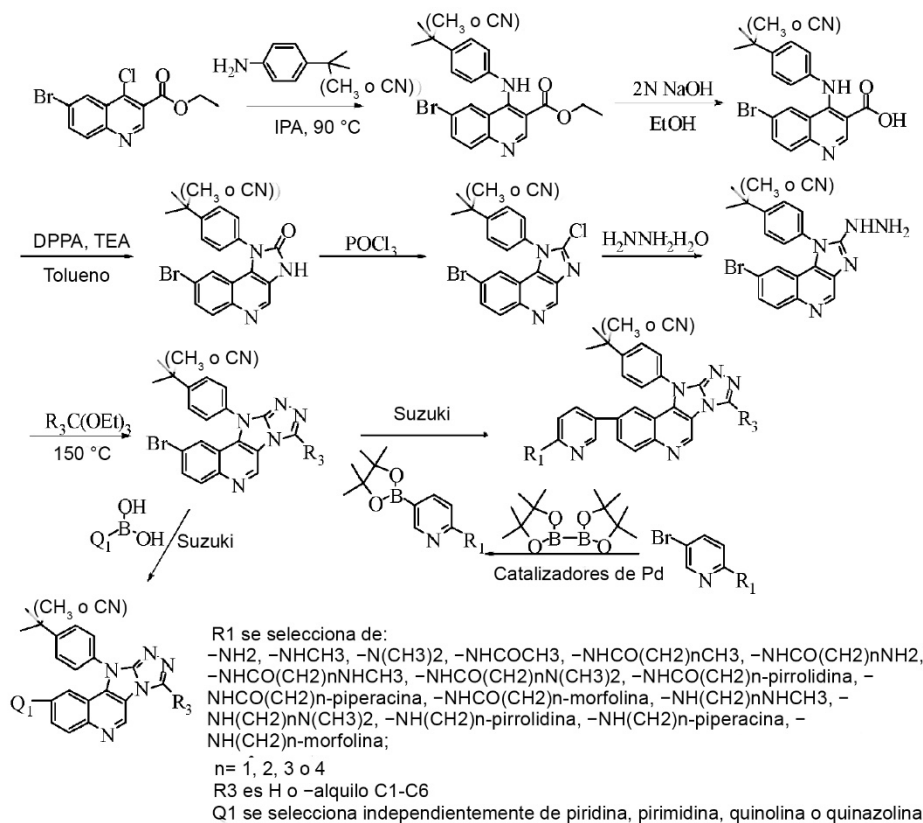
Esquema I



Hal es un halógeno, preferentemente Br y I;

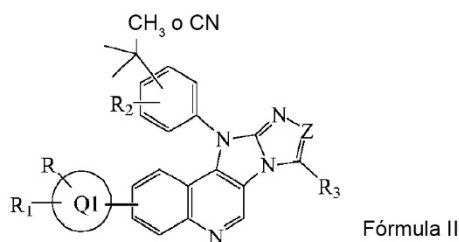
5 Q1, Q2, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 se definen como antes.

Esquema II

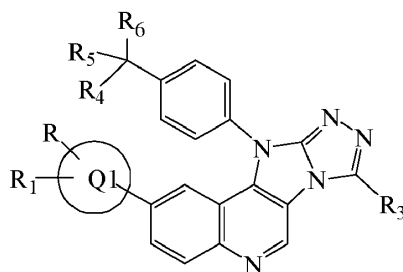




Los siguientes ejemplos de fórmula II, pero sin limitación, también se pueden preparar de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema I - esquema II.



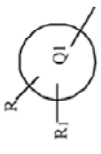
- 5 en la que
- 10 Q1 se selecciona independientemente de un arilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un bicicloheterociclilo de 9-11 miembros; preferentemente Q1 se selecciona independientemente de piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo o quinazolinilo;
- 15 Q1 es un halógeno cuando R y R<sub>1</sub> no están preferentes; preferentemente un Br o I;
- Z es N o C-R; preferentemente es N;
- 20 R y R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sub>7</sub>, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; preferentemente es H, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>;
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ambos se combinan conjuntamente para formar un anillo de ciclilo o heterociclilo alifático saturado;
- 25 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 Los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden preparar de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema I - esquema II. También se someten a prueba para determinar las inhibiciones en las cinasas mTor o pi3k, o líneas celulares tumorales.




40 en la que

		inhibiciones de línea celular tumoral									
	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM		
	H	CH3, CH3	CN	480			10,3	8,7	>23		
3-quinolina											
	CH3	CH3, CH3	CN	494			13,5	8,5	>23		
3-quinolina											
	H	CH3, CH3	CN	430			11	13	20		
3-piridina											
	CH3	CH3, CH3	CN	444	80		0,7	2,6	22		
3-piridina											
	CH2CH3	CH3, CH3	CN	458			2,7	2,2	2,5		
3-quinolina											
	H	1-ciclopentano-carbonitrilo		506			3,8	3,4	27		
3-piridina											
	CH3	1-ciclopentano-carbonitrilo		470			36	38	70		
3-piridina											
	CH3	1-ciclopropane-carbonitrilo		442			1	0,3	0,9		
4-piridina											
	CH3	CH3, CH3	CN	444			0,08	0,37	0,23		
4-fluorfenilo											
	CH3	CH3, CH3	CN	460			2	2,2	1,5		
3-fluorfenilo											
	CH3	CH3, CH3	CN	460			0,9	0,8	1		
3,4-difluorfenilo											
	CH3	CH3, CH3	CN	478			29	27	3,7		
2-fluorfenilo											
	CH3	CH3, CH3	CN	460			0,6	2,2	2		

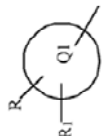
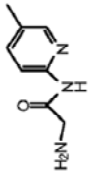
(continuación)

	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	inhibiciones de línea celular tumoral		
							SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM
									
5-1H-pirrol[2,3-b]piridina	CH3	CH3, CH3	CH3	472	54				
N-(5-piridin-2-il)acetamida	CH3	CH3, CH3	CH3	490	58				
2-metoxi-5-piridina	CH3	CH3, CH3	CH3	463	97				
5-pirimidina	CH3	CH3, CH3	CH3	434	104				
3-piridina	CH3	CH3, CH3	CH3	433	88				
2-metoxi-5-piridina	H	CH3, CH3	CN	445	-16				
5-pirimidina	H	CH3, CH3	CN	431	64				
N-(5-piridin-2-il)acetamida	H	CH3, CH3	CH3	476	-6				
5-1H-pirrol[2,3-b]piridina	H	CH3, CH3	CH3	458	-15				
5-piridin-2-amina	H	CH3, CH3	CH3	434	-19				
5-piridin-2-amina	CH3	CH3, CH3	CH3	448	34				
2-metoxi-5-piridina	H	CH3, CH3	CH3	449	15				

(continuación)

	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	inhibiciones de línea celular tumoral		
							SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM
	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM
5-pirimidina	H	CH3, CH3	CH3	420	39				
3-piridina	H	CH3, CH3	CH3	419	-4				
5-1H-pirrolol[2,3-b]piridina	CH2CH3	CH3, CH3	CN	497	29				
N-(5-piridin-2-il)acetamida	CH2CH3	CH3, CH3	CN	515	72				
5-piridin-2-amina	CH2CH3	CH3, CH3	CN	473	21				
5-pirimidina	CH2CH3	CH3, CH3	CN	459	94				
2-metoxi-5-piridina	CH2CH3	CH3, CH3	CN	487	69				
4-1H-pirrolol[2,3-b]piridina	H	CH3, CH3	CN	469	70				
N-(5-piridin-2-il)acetamida	CH3	CH3, CH3	CN	501	74				
N-(5-piridin-2-il)acetamida	H	CH3, CH3	CN	487	-10				
5-pirimidina	CH3	CH3, CH3	CN	445	90				
5-piridin-2-amina	CH3	CH3, CH3	CN	459	64				

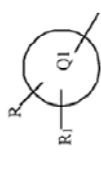
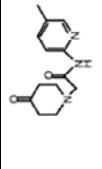
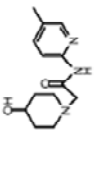
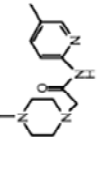
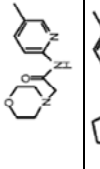
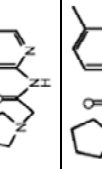
(continuación)

	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad a 0,03 µM	inhibiciones de línea celular tumoral			
							SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM	
										
2-metoxi-5-piridina	CH3	CH3, CH3	CN	473	98					
5-1H-pirrolol[2,3-b]piridina	CH3	CH3, CH3	CN	483	15					
5-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	530	107	>100				
5-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	CH3	CH3, CH3	CH3	516	94	50				
5-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	H	CH3, CH3	CH3	502	83	30				
3-piridina	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	447	40	79				
5-piridin-2-amina	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	462	20	40				
5-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	H	CH3, CH3	CN	513	87	65				
5-piridin-2-amina	H	CH3, CH3	CN	445	45	-16				
5-piridin-2-amina	H	CH3, CH3	CH3	434	38	-19				
3-quinolina	H	CH3, CH3	CH3	469	22					
	H	CH3, CH3	CN	502	8					

(continuación)

										inhibiciones de línea celular tumoral	
	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM		
	H	CH3, CH3	CN	570	-2	71					
	H	CH3, CH3	CN	584	3	79					
	H	CH3, CH3	CN	530	0						
	H	CH3, CH3	CN	586	-1	68					
	H	CH3, CH3	CN	602	103						
	H	CH3, CH3	CN	516	0	39					

(continuación)

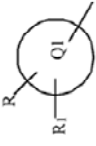
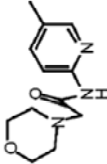
	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	inhibiciones de línea celular tumoral		
							SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM
	H	CH3, CH3	CN	584	54				
	H	CH3, CH3	CN	586	17				
	H	CH3, CH3	CN	585	8				
	H	CH3, CH3	CN	572	72				
	H	CH3, CH3	CN	556	-2				
	H	CH3, CH3	CH3	545	27	88			

(continuación)

	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 µM	% actividad pi3K a 0,03 µM	inhibiciones de línea celular tumoral		
							SHG44 (CI50) µM	A549 (CI50) µM	PC-3 (CI50) µM
	H	CH3, CH3	CH3	505	8				
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	533	40				
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	573	91				
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	476	51				
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	520	72	93			
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	559	84				
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	575	102				



(continuación)

	R3	R4, R5	R6	Masa (hallada) (M+1)	% actividad mTor a 0,03 $\mu$ M	% actividad pi3K a 0,03 $\mu$ M	inhibiciones de línea celular tumoral			
							SHG44 (CI50) $\mu$ M	A549 (CI50) $\mu$ M	PC-3 (CI50) $\mu$ M	
										
	CH2CH3	CH3, CH3	CH3	589	92					
Br	H	CH3, CH3	CN							
Br	H	CH3, CH3	CH3							
Br	CH3	CH3, CH3	CN							
Br	CH3	CH3, CH3	CH3							
Br	CH2CH3	CH3, CH3	CN							
Br	CH2CH3	CH3, CH3	CH3							

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

Los materiales de partida y diversos intermedios se pueden obtener de fuentes comerciales, preparar de compuestos orgánicos comercialmente disponibles, o preparar usando procedimientos sintéticos bien conocidos. Los procedimientos representativos para preparar intermedios de la invención se exponen a continuación en los ejemplos. Se han usado las siguientes abreviaturas y otras son todas representaciones de fórmulas químicas estándar.

DCM: diclorometano, DMF: *N,N*-dimetilformamida, HOBt: 1-hidroxi-benzotriazol hidratado, EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, DPPA: difenilfosforilacida, (dppf)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), g: gramo, mg: miligramo, ml: mililitro.

#### Ejemplo 1

Preparación de 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo

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

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

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

Una mezcla de compuesto 3 (6,75 g, 0,0215 mol) y 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 4, 3,72 g, 0,0233 mol) en 2-propanol (25 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. El sólido precipitado se recogió y se secó para dar 6-bromo-4-(4-(2-cianopropan-2-il)fenilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo (compuesto 5, 8,35 g, 88,9 %) como un sólido amarillo brillante.

El compuesto 5 (8,35 g, 0,0191 mol) se suspendió en etanol (60 ml), se le añadió hidróxido de sodio 2 N (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y metanol (10 ml). La solución se acidificó hasta pH 3 con ácido acético, y el sólido precipitado se recogió y se lavó exhaustivamente con agua, a continuación se secó para dar ácido 6-bromo-4-(4-(2-cianopropan-2-il)fenilamino)quinolina-3-carboxílico (compuesto 6, 7,25 g, 92,8 %) como un sólido amarillo brillante.

A una suspensión de compuesto 6 (3,4 g, 8,31 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió DMF (5 ml), trietilamina (2,5 ml, 18,28 mmol) y DPPA (5,1 g, 18,55 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85-95 °C durante 4 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió, se lavó con hexanos, y se secó para dar 2-(4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 7, 2,42 g, 71,7 %) como un sólido amarillento.

A una suspensión de compuesto 7 (5,68 g, 13,99 mmol) en oxicluro de fósforo (80 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (24 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes en exceso se evaporaron a presión reducida y el residuo se tomó en diclorometano (150 ml), a continuación la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separa por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-(4-(8-bromo-2-cloro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 8, 5,67 g, 95,8 %) como un sólido marrón.

A la suspensión de compuesto 8 (1,82 g, 4,29 mmol) en etanol (80 ml) se le añadió monohidrato de hidracina (2 ml), la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas (se realizó el seguimiento de la reacción por TLC). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida, a continuación el residuo se tomó en diclorometano (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-(4-(8-bromo-2-hidracinil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo como un sólido marrón oscuro (compuesto 9, 1,32 g, 73,4 %). Un tubo sellado de 38 ml se cargó con compuesto 9 (383 mg, 0,913 mmol), ortoacetato de trietilo (5 ml), y cloruro de hidrógeno (37 %, 5 gotas). El tubo sellado se selló y se calentó a reflujo durante 10 horas.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió y se secó para dar 2-(4-{4-bromo-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 10, 196 mg, 48,4 %) como un sólido gris.

- 5 Un matraz redondo de 50 ml se cargó con compuesto 10 (64 mg, 0,144 mmol), ácido 3-quinolinaborónico (35 mg, 0,20 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,5 mg, 0,0036 mmol), monohidrato de carbonato de sodio (18 mg, 0,145 mmol), DMF (5 ml), y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó tres veces, se llenó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml), y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep. para dar el compuesto del título como un sólido  
10 amarronado (40 mg, 62,5 %).

#### Ejemplo 2

- 15 Preparación de 2-metil-2-{4-[4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo

Un matraz redondo de 50 ml se cargó con compuesto 9 (86 mg, 0,205 mmol), ortoformiato de trietilo (2 ml) y cloruro de hidrógeno (37 %, 1 gota). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura  
20 ambiente, el sólido precipitado se recogió y se secó para dar 2-(4-{4-bromo-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 12, 31 mg, 35 %) como un sólido gris.

Un matraz redondo de 50 ml se cargó con compuesto 12 (29 mg, 0,067 mmol), ácido 3-quinolinaborónico (17,5 mg, 0,1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,1 mg, 0,0016 mmol), monohidrato de carbonato de sodio (7,1 mg, 0,067 mmol), DMF (2,5 ml), y agua (0,25 ml). La mezcla se desgasificó tres veces, se llenó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml), y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna ultrarrápida, eluyendo con metanol al 4 % en acetato de etilo  
25 para dar el compuesto del título como un sólido amarronado (14 mg, 46,3 %).

#### Ejemplo 3

- 35 Preparación de 2-[4-[12-etil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo

A un tubo sellado de 38 ml se le cargó con compuesto 9 (160 mg, 0,38 mmol), ortoproponato de trietilo (4 ml) y cloruro de hidrógeno (37 %, 2 gotas), a continuación el tubo sellado se selló y se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió y se secó para dar 2-(4-{4-bromo-12-etil-8,11,13,14,16-pentaaza-tetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo (compuesto 15, 37 mg, 21,2 %) como un sólido gris.

Un matraz redondo de 50 ml, se cargó con bromuro de metiltriazol (compuesto 15, 57 mg, 0,124 mmol), ácido 3-piridinborónico (23 mg, 0,19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,2 mg, 0,0031 mmol), monohidrato de carbonato de sodio (16 mg, 0,124 mmol), DMF (4 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se desgasificó tres veces, se llenó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml), y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep. (1,5:1 acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título como un sólido amarronado (52 mg, 91,8 %).

Los siguientes ejemplos de compuesto se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos 1-4 usando 4-*t*-butilanilina y diferentes ácidos borónicos.

55 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

2-(4-{4-bromo-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo;

60 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

2-(4-{4-bromo-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo;

65

- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 5 2-metil-2-{4-[4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 10 1-{4-[4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopentano-1-carbonitrilo;
- 1-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopentano-1-carbonitrilo;
- 15 1-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopropano-1-carbonitrilo;
- 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(piridin-4-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 20 4-(4-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 25 4-(3-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 4-(3,4-difluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 30 4-(2-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-{1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 35 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 40 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 45 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 2-{4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
- 50 2-metil-2-{4-[4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 55 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-{1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 60 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 65

- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 5 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 10 2-[4-(12-etil-4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 15 5-{12-etil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-amina;
- 20 2-14-[12-etil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 12-etil-4-(6-metoxipiridin-3-il)-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 25 2-metil-2-[4-(4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 30 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 35 2-metil-2-[4-[12-metil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- 4-(6-metoxipiridin-3-il)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 40 2-metil-2-[4-(12-metil-4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- 2-[4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 45 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 50 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 55 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 2-(4-[4-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 60 2-[4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 65 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7.0<sup>11,15</sup></sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;

## Ejemplo 4

Preparación de 2-amino-N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida

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

Se calentó una mezcla de la amida anterior (660 mg, 2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 g, 4 mmol), KOAc (1 g, 10 mmol) y (dppf)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (100 mg) en dioxano (20 ml) a 110 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. A la reacción enfriada anteriormente se le añadió el compuesto 12 (430 mg, 1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (85 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (1,3 ml) y dioxano (15 ml), se calentó la reacción hasta 110 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se tomó en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna para dar el compuesto del título protegido con boc (140 mg) que se mezcló y se agitó con HCl dioxano 4 N (10 ml) durante 1 hora. A continuación, la reacción se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (25 ml) dos veces, se lavó con salmuera (30 ml), a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto del título (75 mg).

Los siguientes ejemplos de compuesto se prepararon de forma análoga de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 4 usando 4-*t*-butilanilina y diferentes ésteres de cadenas laterales.

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(ciclopentilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(ciclohexilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(oxan-4-ilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(thian-4-ilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida

16-(4-*tert*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamida

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(morfolina-4-il)acetamida;

N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida;

N-(5-[16-(4-*tert*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida;

N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}-2-(metilamino)acetamida;

5 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}-2-(metilamino)acetamida;

N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

10 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-metilpiridin-2-amina;

5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina;

15 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-amina;

20 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;

N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}-2-(morfolin-4-il)acetamida;

25 Ejemplo 5

Preparación de 2-metil-2-{4-[4-(quinolin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo

30 A la suspensión del compuesto 8 (200 mg) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (0,5 ml), la mezcla resultante se calentó a 90 °C en un tubo sellado durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida, a continuación el residuo se tomó en diclorometano (20 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó además en columna en gel de sílice para dar 2-(4-(8-bromo-2-amino-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (35 mg) que se mezcló con 2-bromometil-1,3-dioxolano (100 mg) en tolueno (1 mg) con una gota de TFA. La reacción se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 16 horas y se evaporó para purificarse además en columna en gel de sílice para dar 2-(4-{4-bromo-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),-2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo que se hizo reaccionar de forma similar con ácido quinolina-borónico como se describe anteriormente por medio de reacción de Suzuki para dar el producto del título 15 mg, (M+1) 479.

Los siguientes ejemplos de compuesto se prepararon de forma análoga de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 5 usando diferentes ésteres borónicos de cadenas laterales o 4-*t*-butilnilina o 3-*t*-butilnilina.

45 2-metil-2-{4-[4-(piridin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo

4-bromo-16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

50 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

55 16-(3-*terc*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno

Ejemplos de formulación:

60 Los siguientes son los ejemplos de las formulaciones y estos son meramente ilustrativos y de ningún modo se deben interpretar como restrictivos.

Ejemplo de formulación 1:

65 Cada cápsula contiene:

## ES 2 782 113 T3

Un compuesto de los compuestos anteriores	100,0 mg
Almidón de maíz	23,0 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	22,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
	150,0 mg

Ejemplo de formulación 2:

5

Una solución contiene:

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

Ejemplo de formulación 3:

10

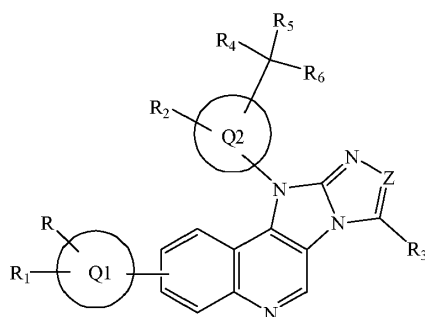
Un polvo para mezclar con pienso contiene:

Un compuesto de los compuestos anteriores	1 a 10 g
Almidón de maíz	98,5 a 89,5 g
Ácido silícico anhidro ligero	<u>0,5 g</u>
	100,0 g



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que

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

Z es N o C-R;

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

R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -OH, -alquilo C1-C6, -alcoxilo C1-C6, -alquenilo C1-C6 o -alquinilo C1-C6; R2 no es -CF3;

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

R6 se selecciona de H, -CH3 o -CN;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6-OH, -alcoxilo C1-C6, -alquil C1-C6-NR4R5, -C(=O)-alquilo C1-C6, -C(=O)-alquil C1-C6-R4R5, -C(=O)-alquil C1-C6-OH, -C(=O)-alcoxilo C1-C6, -C(=O)-alquil C1-C6-NR4R5, -C(=O)O-alquilo C1-C6, -C(=O)O-alquil C1-C6-OH, -C(=O)O-alcoxilo C1-C6, -C(=O)O-alquil C1-C6-NR4R5, -C(=O)NR4-alquilo C1-C6, -C(=O)NR4-alquil C1-C6-OH, -C(=O)-NR4-alcoxilo C1-C6, -C(=O)NR4-alquil C1-C6-NR4R5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C1-C6, -alcoxilo C1-C6, -alquenilo C1-C6 o -alquinilo C1-C6; R2 no es -CF3; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C1-C6, y R2 no es -CF3;

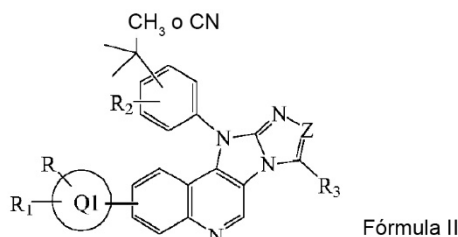
R4 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C1-C6, -alquilo C1-C6, -OH, -alcoxilo C1-C6, cicloalquilo; o ambos R4 y R5 se pueden combinar conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede ser ciclilo o heterociclilo alifático; preferentemente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

R6 se selecciona de H, -CH3 o -CN; preferentemente es -CH3 o -CN;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en la que

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

Q1 es un halógeno cuando R y R<sub>1</sub> no están preferentes; preferentemente un Br o I;

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

R y R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sub>7</sub>, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; preferentemente es H, o -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, halógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>2</sub> no es -CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o ambos se combinan conjuntamente para formar un anillo de ciclohexano o heterociclilo alifático saturado;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>OH, -alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)O-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; preferentemente se seleccionan independientemente de H, -C(=O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> o -C(=O)-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

2-(4-{4-bromo-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo;

16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>11,15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

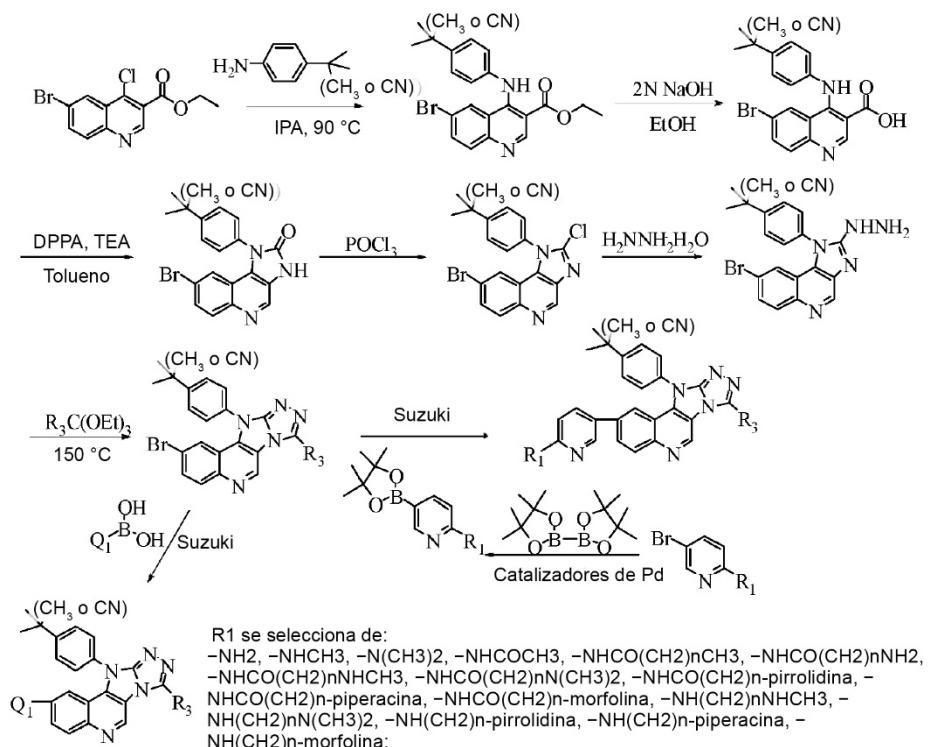
- 2-(4-{4-bromo-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- 5 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(bromo-3-il)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 10 2-metil-2-{4-[4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 2-{4-[12-etil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
- 15 2-metil-2-{4-[4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 20 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 1-{4-[4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopentano-1-carbonitrilo;
- 25 1-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopentano-1-carbonitrilo;
- 1-{4-[12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}ciclopropano-1-carbonitrilo;
- 30 2-metil-2-14-[12-metil-4-(piridin-4-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo
- 4-(4-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 35 4-(3-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 40 4-(3,4-difluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 4-(2-fluorofenil)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 45 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il}acetamida;
- 50 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 55 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 60 2-{4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
- 2-metil-2-{4-[4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]}hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo;
- 65

- N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 5 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 10 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 15 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 20 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 2-[4-(12-etil-4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 25 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 5-{12-etil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 30 2-{4-[12-etil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 35 12-etil-4-(6-metoxipiridin-3-il)-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 2-metil-2-[4-(4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- 40 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 45 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}acetamida;
- 2-metil-2-{4-[12-metil-4-(pirimidin-5-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- 50 4-(6-metoxipiridin-3-il)-12-metil-16-[4-(2-metilbut-3-in-2-il)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- 2-metil-2-[4-(12-metil-4-{1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]propanonitrilo;
- 55 2-{4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-metil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 60 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 65 16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-4-(piridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,1<sup>5</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;

- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 5 2-(4-{4-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo-[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- 2-{4-[4-(6-aminopiridin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- 10 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-amina;
- 2-amino-N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)acetamida;
- 15 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(ciclopentilamino)acetamida;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(ciclohexilamino)acetamida;
- 20 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(oxan-4-ilamino)acetamida;
- 25 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(thian-4-ilamino)acetamida;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
- 30 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
- 35 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida;
- 40 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamida;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(4-metilpiperacin-1-il)acetamida;
- 45 N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida;
- N-(5-{16-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il}piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 50 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 55 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
- N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
- 60 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 65 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,15]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-metilpiridin-2-amina;

- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina;
- 5 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridin-2-amina;
- 5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]piridin-2-amina;
- 10 N-{5-[16-(4-*terc*-butilfenil)-12-etil-8,11,13,14,16-pentaazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-4-il]piridin-2-il}-2-(morfolin-4-il)acetamida;
- 2-(4-{4-bromo-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),-2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il}fenil)-2-metilpropanonitrilo
- 15 2-metil-2-{4-[4-(piridin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaen-16-il]fenil}propanonitrilo
- 20 4-bromo-16-(4-*terc*-butilfenil)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(piridin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 25 16-(4-*terc*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 16-(3-*terc*-butilfenil)-4-(quinolin-3-il)-8,11,14,16-tetraazatetraciclo[8.6.0.0<sup>2</sup>,7.0<sup>11</sup>,<sup>15</sup>]-hexadeca-1(10),2,4,6,8,12,14-heptaeno
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5.** Un procedimiento de producción de un compuesto que tiene la fórmula I de la reivindicación 1, representado por el uso del siguiente procedimiento químico:

Esquema II



6. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, en especial los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas.

7. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica o proliferativa o inflamatoria, o un trastorno de trasplante, en especial los provocados por proteínas cinasas en exceso o inapropiadas.