



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 629**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06743743 .4**
96 Fecha de presentación : **26.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877409**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54

Título: **Pirrolopiridinas sustituidas, composiciones que las contienen, procedimiento de fabricación y utilización.**

30

Prioridad: **26.04.2005 FR 05 04173**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2009

73

Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72

Inventor/es: **Tabart, Michel;**
Bacque, Eric;
Halley, Frank;
Ronan, Baptiste;
Desmazeau, Pascal;
Viviani, Fabrice y
Souaille, Catherine

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 328 629 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

Pirrolopiridinas sustituidas, composiciones que las contienen, procedimiento de fabricación y utilización.

5 La presente invención se refiere principalmente a compuestos químicos nuevos, particularmente a pirrolopiridinas sustituidas, a las composiciones que las contienen, y a su utilización como medicamentos.

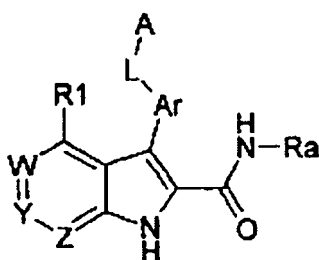
Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevas pirrolopiridinas sustituidas específicas que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir por lo tanto en la utilización de medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no sean expresados o se expresen minoritariamente en las células sanas.

20 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilos de restos específicos de proteínas tales como restos de tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas; así, las proteínas quinasas tienen un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la migración celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, algunos procesos representan dianas atractivas para tratar las enfermedades cancerosas así como otras enfermedades.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se investiga una modulación de la actividad, se prefieren KDR y Tie2.

Estos productos responden a la fórmula (1) siguiente:



Fórmula (I)

50 en la que:

1) A y Ar son grupos fenilo sustituidos;

2) L es NH-CO-NH;

3) W es C(R6), uno de Y y Z, se elige entre N y NO, y el otro es C(R5) y;

4) R1, R5, y R6 son H;

5) Ra es H.

Las combinaciones aceptables de sustituyentes incluyen aquellas en las que R1, R5 y R6 son H y uno de Y y Z se elige entre N y NO.

A está sustituido ventajosamente con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo(C1-C12), alquilo(C1-C12) halogenado, cicloalquilo(C3-C12), alquilenilo(C2-C12), alquinilo(C2-C12), arilo(C8-C14), he-

ES 2 328 629 T3

teroarilo(C1-C13), O-alquilo(C1-C3), O-Arilo(C6-C14), O-heteroarilo(C1-C13), S-alquilo(C1-C3), S-Arilo(C6-C14), S-heteroarilo(C1-C13), estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C3), halógeno, O-alquilo(C1-C3), N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M, en el que cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden estar unidos para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S, en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K.

Además, A está también ventajosamente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R10 es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Según un modo de realización preferido, A es fenilo sustituido con al menos un grupo elegido entre halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, S-alquilo(C1-C4) halogenado, y en la que cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Los productos según la invención pueden estar en forma:

- 1) no quiral, o
- 2) racémica, o
- 3) enriquecida en un estereoisómero, o
- 4) enriquecida en un enantiómero;

alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S, en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K.

Además, A está también ventajosamente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que, cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R10 es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Según un modo de realización preferido, A es fenilo, pirazolilo o isoxazolilo sustituido con al menos un grupo elegido entre halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, S-alquilo(C1-C4) halogenado, y en la que cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden unirse entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

Los productos según la invención pueden estar en forma:

- 1) no quiral, o
- 2) racémica, o
- 3) enriquecida en un estereoisómero, o

ES 2 328 629 T3

4) enriquecida en un enantiómero;
y estar opcionalmente salificados.

5

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

10

La presente invención se refiere también a un medicamento que comprende un producto según la invención, y a las composiciones terapéuticas que comprenden un producto según la invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

15

Entre las composiciones sólidas se pueden citar polvos, cápsulas y comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por soportes minerales como fosfatos, carbonatos o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por disoluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

20

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables y, debido a ello, tendrán una formulación aceptable para dicha utilización.

25

Las vías de administración por inyección aceptables incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, prefiriéndose habitualmente la vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el médico en función de la vía de administración al paciente y del estado de este último.

30

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o mezclados con otros compuestos anticancerosos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

35

- los agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucil, busulfán, tiotepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazona y hexametilmelamina

40

- los derivados del platino como principalmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino

- los agentes antibióticos como principalmente bleomicina, mitomicina, dactinomicina

- los agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)

45

- las antraciclinas como principalmente doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona

- los inhibidores de topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex

50

- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina

- los análogos de citidina tales como 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina

55

- los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina

- metotrexato y ácido folínico

60

- las enzimas y compuestos diversos tales como L-asparaginasa, hidroxurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxana, amifostina, herceptina así como las hormonas estrogénicas, androgénicas

- los agentes anti vasculares tales como los derivados de la combretastatina, por ejemplo CA4P, de las chalconas o de la colchicina, por ejemplo ZD6126, y sus profármacos.

65

Es posible igualmente asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento con radiaciones. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

Los productos de la invención son útiles como agentes inhibidores de una reacción catalizada por una quinasa, en particular FAK, KDR, Tie2, Aurora A, Aurora B y CDK2. FAK, KDR y Tie2 son quinasas para las cuales los productos de la invención serán particularmente útiles como inhibidores.

5 Las razones por las que se eligen estas quinasas son las siguientes:

FAK

FAK es una tirosina quinasa citoplasmática que tiene un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. FAK y las integrinas se colocan en estructuras de la perimembrana denominadas placas de adherencia. Se ha mostrado en numerosos tipos celulares que la activación de FAK así como su fosforilación en restos tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, eran dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación en la tirosina 397 de FAK representa un lugar de unión para otra tirosina quinasa, Src, mediante su dominio SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. Src puede entonces fosforilar FAK en la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en determinadas células la activación de la vía ras y MAP Quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer *et al.* Nature; 372: 786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. La activación de FAK también puede inducir la vía de señalización jun quinasa NH2-terminal (JNK) y resultar en la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol.145:1461-1469. 1999]. La fosfatidilinositol-3-OH quinasa (P13-quinasa) también se une a FAK en la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la P13-quinasa [Chen y Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152, 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo FAK/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que FAK puede jugar un papel importante en la proliferación y/o la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK conduce a una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol.143:1997-2008. 1998]. Otros autores han mostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos anti-sentido de FAK pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu *et al.*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). También se ha demostrado que FAK promueve la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes en la expresión de FAK (ratón con inactivación génica para FAK) presentan una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular en respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de FAK [D. J. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112: 2677-91. 1999]. La sobreexpresión del dominio C-terminal de FAK (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. y Parsons J. T. Nature. 380: 538-540. 1996]. La sobreexpresión de FAK en las células CHO, COS o en células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de FAK en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere el papel potencial de FAK en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humano [Cary L. A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que FAK estaba sobreexpresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de FAK directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens *et al.* Cancer Research. 55: 2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18: 6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR

KDR (Kinase insert Domain Receptor), también llamado VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), se expresa únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y ejerce así de mediador de una señal transduccional a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado principalmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Consecuentemente, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 debería demostrar poca toxicidad.

Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y de la radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee *et al.* Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Tie2

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores con tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S. Davis *et al* (1996) *Cell* 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre *et al.* (1997) *Science* 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico con el VEGF en las últimas etapas de la neo-angiogénesis [Asahara T. *Circ. Res.*(1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos en la vascularización [D.J. Dumont *et al* (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor da lugar a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre *et al* (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin *et al* (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, durante las infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de xenoinjertos de tumor de mama y melanoma.

Los inhibidores de Tie2 pueden utilizarse en las situaciones en las que se produce una neovascularización de manera inapropiada (es decir, en la retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemoangioma infantil y cánceres).

La progresión del ciclo celular está dirigida frecuentemente por las quinastas dependientes de ciclina (CDK) que se activan por una interacción con proteínas que pertenecen a la familia de las ciclinas, activación que termina por la fosforilación de sustratos y finalmente por la división celular. Además, los inhibidores endógenos de las CDK que se activan (familia de INK4 y de KIP/CIP) regulan de manera negativa la actividad de las CDK. El crecimiento de las células normales se debe a un equilibrio entre los activadores de las CDK (las ciclinas) y los inhibidores endógenos de las CDK. En numerosos tipos de cánceres, se ha descrito la expresión o la actividad aberrante de varios de estos reguladores del ciclo celular.

La ciclina E activa la quinasa Cdk2 que actúa entonces para fosforilar la proteína pRb (proteína del retinoblastoma) que resulta en una acción en la división celular irreversible y una transición hacia la fase S (PL Toogood, *Medicinal Research Reviews* (2001), 21(6); 487-498. La quinasa CDK2 y puede que CDK3 son necesarias para la progresión en la fase G1 y la entrada en la fase S. Durante la formación del complejo con la ciclina E, mantienen la hiperfosforilación de pRb para facilitar la progresión de la fase G1 a la fase S. En los complejos con la Ciclina A, CDK2 juega un papel en la inactivación de E2F y es necesaria para la realización de la fase S (TD. Davies *et al.* (2001) *Structure* 9, 389-3).

El complejo CDK1/ciclina B regula la progresión del ciclo celular entre la fase G2 y la fase M. La regulación negativa del complejo CDK/Ciclina B impide a las células normales entrar en la fase S hasta que la fase G2 se haya completado correctamente y completamente. (K.K. Roy y E.A. Sausville *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 7, 1669-1687.

Existe un nivel de regulación de la actividad de las CDK. Los activadores de quinastas dependientes de ciclina (CAK) tienen una acción positiva de regulación de las CDK. CAK fosforila las CDK en el resto treonina para rendir la enzima diana totalmente activa.

La presencia de defectos en las moléculas que intervienen en el ciclo celular supone la activación de las CDK y la progresión del ciclo, siendo normal querer inhibir la actividad de las enzimas CDK para bloquear el crecimiento celular de las células cancerosas.

Numerosas proteínas implicadas en la segregación de los cromosomas y en el ensamblaje del huso se han identificado en la levadura y en drosophila. La desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y a husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas, determinadas quinastas, como *Aurora* y *Ipl1*, que provienen respectivamente de drosophila y de *S. cerevisiae*, son necesarias para la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Un análogo humano de *Ipl1* de levadura se ha clonado y caracterizado recientemente por diferentes laboratorios. Esta quinasa, denominada *aurora2*, *STK15* o *BTAK* pertenece a la familia de las quinastas de serina/treonina. Bischoff *et al.* han mostrado que *Aurora2* es un oncogén, y que está amplificado en los cánceres colorrectales humanos (*EMBO J*, 1998, 17, 3052-3065). Ésta también se ha ejemplificado en los cánceres que implican tumores epiteliales tales como cáncer de mama.

Definiciones

El término “halógeno” hace referencia a un elemento elegido entre F, Cl, Br e I.

El termino “alquilo” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo,

ES 2 328 629 T3

1,1-Dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-Dimetilpropilo, 1,2-Dimetilpropilo, 2,2-Dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-Dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo son ejemplos de sustituyente alquilo.

5 El término “alquileno” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene una o varias insaturaciones, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-Dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-Dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo son ejemplos de sustituyente alquileno.

10 El término “alquinilo” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene al menos dos insaturaciones que están presentes en un par de átomos de carbono vecinos, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; y but-1-inilo son ejemplos de sustituyente alquinilo.

15 El término “arilo” hace referencia a un sustituyente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los sustituyentes fenilo, naft-1-ilo; naft-2-ilo; antracen-9-ilo; 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo; y 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo son ejemplos de sustituyente arilo.

20 El término “heteroarilo” hace referencia a un sustituyente heteroaromático mono- o policíclico que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Los sustituyentes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo;tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; bencimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; y acridilo son ejemplos de sustituyente heteroarilo.

25 El término “heteroátomo” hace referencia aquí a un átomo al menos divalente, diferente del carbono. N; O; S; y Se son ejemplos de heteroátomo.

30 El término “cicloalquilo” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Los sustituyentes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; y perhidronaftilo son ejemplos de sustituyente cicloalquilo.

35 El término “heterociclilo” hace referencia a un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y comprenderá 4 ó 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos.

40 El término “sustituido” hace referencia a uno o varios sustituyentes diferentes de H, por ejemplo, halógeno; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquileno; alquinilo; OH; O-alquilo; O-alquileno; O-arilo; O-heteroarilo; NH₂; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo'; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O₂)H; S(O₂)-alquilo; S(O₂)-arilo; SO₃H; SO₃-alquilo; SO₃-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH₂; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 328 629 T3

Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica. El esquema 1 siguiente ilustra el método utilizado para la preparación del ejemplo 1 relativo a los 6-aza-indoles sustituidos. A este respecto, no pretende constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados. Preparación de los derivados 6-aza-indol-2-carboxamida sustituidos en posición 3:

Esquema 1

10

15

20

25

30

35

40

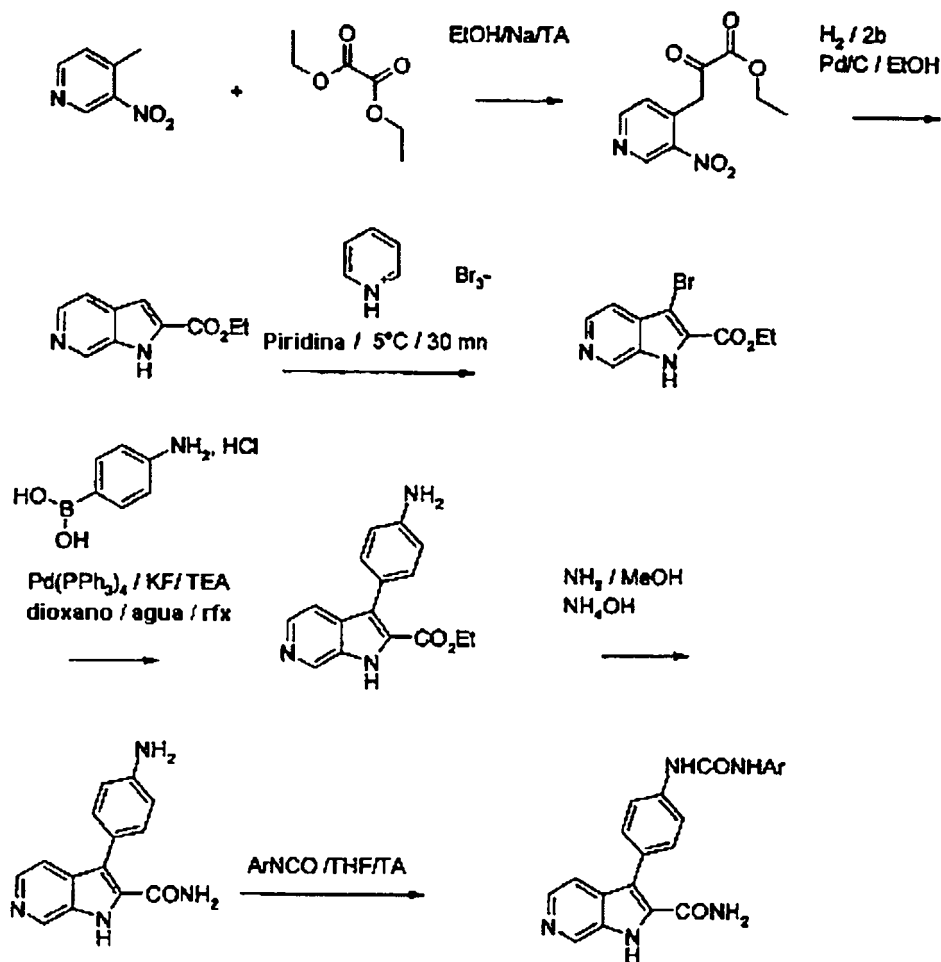
45

50

55

60

65



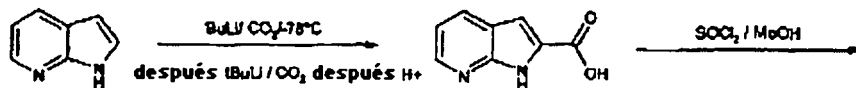
ES 2 328 629 T3

El esquema 2 siguiente ilustra el método utilizado para la preparación de los ejemplos que se refieren a los 7-azaindoles sustituidos, en particular el ejemplo 7. A este respecto, no pretende constituir una limitación del alcance de la invención, en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados. Preparación de los derivados 7-aza-indol-2-carboxamida sustituidos en posición 3:

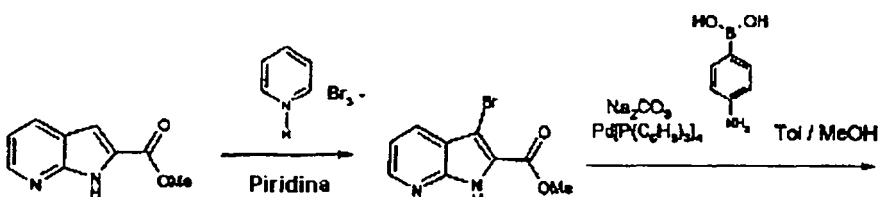
5

Esquema 2

10

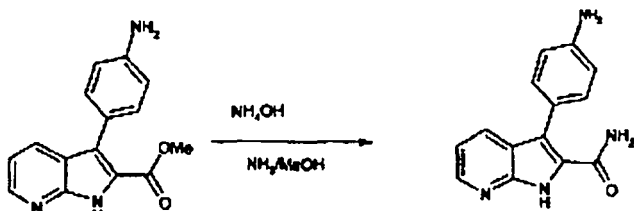


15



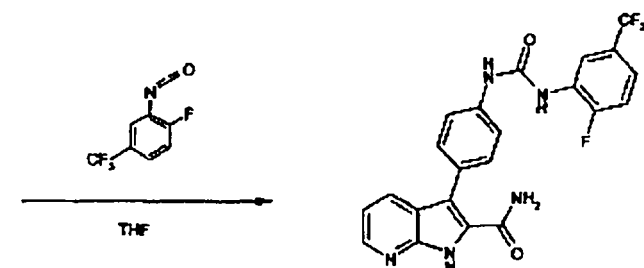
20

25



30

35



40

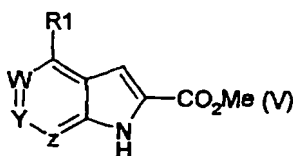
45

Los productos de fórmula general (I) en la que Ra es diferente de H pueden obtenerse según los métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo reemplazando el amoníaco en la aminólisis por la alquilamina primaria correspondiente.

50

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, caracterizado porque un producto de fórmula general (V) siguiente:

55



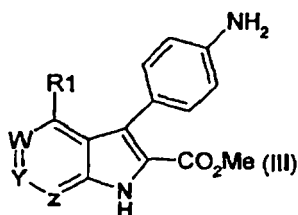
60

sufre las etapas siguientes:

65

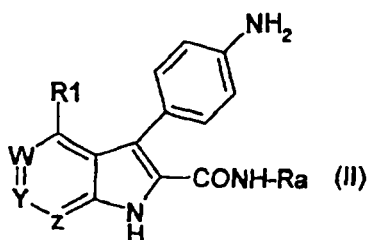
a) halogenación en posición 3, después

b) acoplamiento de Suzuki en posición 3, para obtener un producto de fórmula general (III) siguiente:



después

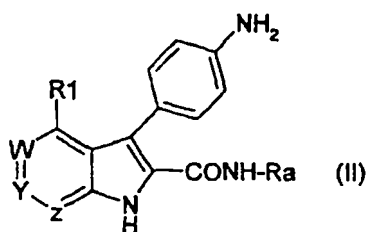
c) amidación del éster en posición 2 para obtener el producto de fórmula general (II) siguiente:



después

d) acilación del grupo amino-fenilo en posición 3.

La presente invención tiene también por objeto, como productos intermedios, los compuestos de fórmula general (II) siguiente:



en la que Z, Y, W son tales como se han definido anteriormente, para la preparación de los productos de fórmula general (I).

Los análisis LC/MS se han realizado utilizando un instrumento Micromass modelo LCT conectado a un instrumento HP 1100. La abundancia de los productos se midió mediante un detector de red de diodos HP G1315A en un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y un detector para la dispersión de la luz Sedex 65. La obtención de los espectros de masas se realizó en un intervalo de 180 a 800. Los datos se analizaron utilizando el programa Micromass MassLynx. La separación se efectuó en una columna Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4,6 mm), eluyendo con un gradiente lineal de 5 a 90% de acetonitrilo que contiene 0,05% (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) en agua que contiene 0,05% (v/v) de TFA, en 3,5 min con un caudal de 1 mL/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la columna, es de 7 min.

Los espectros de MS se han realizado en electropulverización (ES⁺) empleando un instrumento Platform II (Micromass). Se describen los principales iones observados.

Los puntos de fusión se midieron por capilaridad, en un instrumento Mettler FP62, intervalo 30°C a 300°C, elevando 2°C por minuto.

Purificación por LC/MS

Los productos pueden purificarse por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionsLynx compuesto por una bomba de gradiente Waters modelo 600, una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters

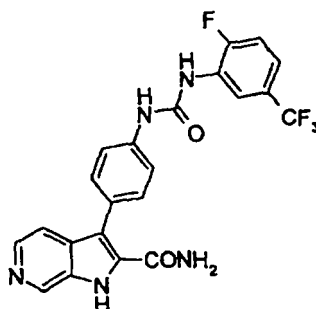
ES 2 328 629 T3

Reagent Manager, un inyector automático Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de red de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema estaba controlado por el programa Waters FractionLynx. La separación se efectuó alternativamente sobre dos columnas Waters Symmetry (C₁₈, 5 μM, 19 x 50 mm, referencia del catálogo 186000210), estando una columna en curso de regeneración mediante una mezcla de agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba en curso de separación. La elución de las columnas se efectuó utilizando un gradiente lineal de 5 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua, con un caudal de 10 mL/min. A la salida de la columna de separación, se separa una milésima del efluente por un LC Packing Accurate, se diluye con alcohol metílico a un caudal de 0,5 mL/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75% hacia el detector de red de diodos, y el 25% restante hacia el espectrómetro de masas. El resto del efluente (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras que la masa del producto esperado no se detecte por el programa FractionLynx. Se proporcionan las fórmulas moleculares de los productos esperados al programa FractionLynx que pone en marcha la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ion [M+H]⁺ y/o al [M+Na]⁺. En ciertos casos, dependiendo de los resultados de LC/MS analítica, cuando se ha detectado un ion intenso correspondiente a [M+2H]⁺⁺, se proporciona también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad de la masa molecular calculada (PM/2). En estas condiciones, también se pone en marcha la recogida cuando se detecta la señal de masa del ion [M+2H]⁺⁺ y/o [M+Na+H]⁺⁺. Los productos se recogieron en tubos de vidrio tarados. Tras ser recogidos, se evaporaron los disolventes en un evaporador centrífugo Savant AES 2000 o Genevac HT8 y se determinaron las masas de los productos pesando los tubos tras la evaporación de los disolventes.

Otro objeto de la invención se refiere a los productos de los ejemplos siguientes que ilustran de forma no limitativa la presente invención.

Ejemplo 1

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



A una disolución de 90 mg de 3-(4-aminofenil)-1 H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahidrofurano se añaden, gota a gota, 50 μL de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra con succión. Después de secar en vacío, a 40°C, se obtienen 115 mg de 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

IR (KBr): 3.455; 1.661; 1.602; 1.542; 1.444; 1.341; 1.312; 1.127; 1.070 y 819 cm⁻¹ R.M.N. ¹H: 6,98 (s ancho, 1H); 7,39 (m ancho, 1H); de 7,42 a 7,56 (m, 4H); 7,60 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,74 (s ancho, 1H); 8,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,65 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1 H); 8,82 (s, 1H); 8,94 (s ancho, 1H); 9,31 (s, 1H); 12,15 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (ES⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

Punto de fusión: 286°C (Köfler).

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida:

A una disolución de 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo en 62 mL de disolución 3N de amoníaco en metanol se añaden 11 mL de disolución acuosa de amoníaco al 22%. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas en un autoclave a 80°C (12 bares) y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se diluye en 100 mL de metanol, se trata con negro de humo y se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se filtra en caliente sobre celite y se lava con 2 x 10 mL de metanol. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 490 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en forma de merengue y cuyas características son las siguientes:

Espectro de Masas (EI) m/z = 252 [M]^{+o}, m/z = 235 [M-NH₃]^{+o}

ES 2 328 629 T3

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

A una disolución de 1 g de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo en 100 mL de dioxano, se añaden 773 mg de hidrocloreuro del ácido 4-aminofenil-borónico, 1,1 g de fluoruro de potasio en 9 mL de agua. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de argón durante 15 minutos. Se añaden 425 mg de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y 630 μ L de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 17 horas a reflujo. Después de tratamiento con negro de humo y de filtración sobre celite[®], el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía flash en una columna de sílice (60; 35-70 μ M), eluyendo con una mezcla de diclorometano, metanol y acetonitrilo (90/5/5 en volumen). Se obtienen 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo, cuyas características son las siguientes:

Espectro de Masas (EI) $m/z = 281 [M]^{+o}$, $m/z = 235 [M-OEt]^{+o}$

3-Bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

A una disolución de 2,24 g de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo en 150 mL de piridina, se añade, gota a gota, una disolución de 3,53 g de tribromuro de piridinio en 30 mL de piridina, a 5°C. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a una temperatura cercana a 20°C y se lava con 500 mL de agua helada. La suspensión se filtra. El sólido resultante se lava con agua y se seca en estufa en vacío a 40°C. Se obtienen 1,97 g de 3-bromo-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo, cuyas características son las siguientes:

Espectro de Masas (EI) $m/z = 269 [M]^{+o}$, $m/z = 189 [M-Br]^{+o}$, $m/z = 144 [M-OEt]^{+o}$

1H-Pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

Se cargan en un autoclave 1,8 g de paladio sobre carbón al 10%, y se inactivan con una corriente de argón. Se añade una disolución de 6 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etilo en 72 mL de etanol absoluto. El medio de reacción se agita 3 horas a 20°C bajo una presión de 2 bares de hidrógeno. La mezcla se filtra sobre celite[®]. El filtrado se concentra bajo presión reducida y se seca en estufa a 40°C para proporcionar 4 g de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo cuyas características son las siguientes:

Espectro de Masas (EI) $m/z = 190 [M^{+o}]$, $m/z = 144 [M-OEt]^{+o}$

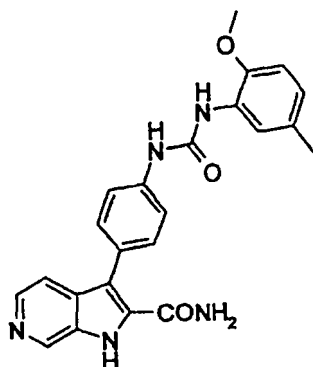
3-(3-Nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etilo:

A una disolución de 930 mg de sodio en 50 mL de etanol absoluto, se añaden rápidamente 26 mL de oxalato de dietilo. El medio de reacción se agita 15 minutos a 20°C. Se añade una disolución de 3,8 g de 4-metil-3-nitropiridina en 50 mL de etanol absoluto, gota a gota, en 1 hora. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a una temperatura cercana a 20°C, y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge con 100 mL de éter etílico y se filtra. El sólido se agita con 40 mL de ácido clorhídrico 5N, se filtra, se lava con agua y se seca en vacío a 40°C para proporcionar 6,2 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etilo con las características siguientes:

Espectro de Masas (EI) $m/z = 238 [M^{+o}]$.

Ejemplo 2

3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



ES 2 328 629 T3

A una disolución de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 54,4 μL de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. Después de secar en vacío a 40°C, se obtienen 40 mg de 3-{4-[3-(2-metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida cuyas características son las siguientes:

IR (KBr), 3.458; 3.331; 1.664; 1.595; 1.537; 1.315; 1.285; 1.213; 1.135; 1.033 cm^{-1}

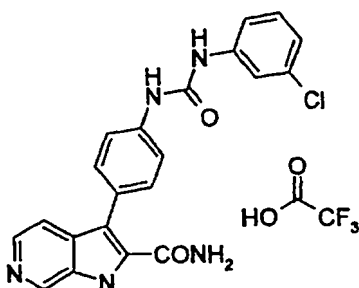
R.M.N. ^1H : 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,75 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); de 6,85 a 6,95 (m, 2H); 7,43 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J=5,5 Hz, 1 H); 7,58 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (s ancho, 1H); 8,02 (s ancho, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 9,44 (s ancho, 1H); 12,1 (s ancho, 1 H).

Espectro de Masas (IE): m/z = 415 [M^{+0}]

Punto de fusión: 227°C.

Ejemplo 3

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



A una disolución de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 45,2 μL de 3-clorofenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. La purificación final se realiza mediante LC/MS preparativa para proporcionar después de secar en vacío a 40°C 70 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en forma de sal trifluoroacetato y cuyas características son las siguientes:

IR (KBr): 3.390; 1.672; 1.592; 1.537; 1.483; 1.203; 1.138; 836; 722 cm^{-1}

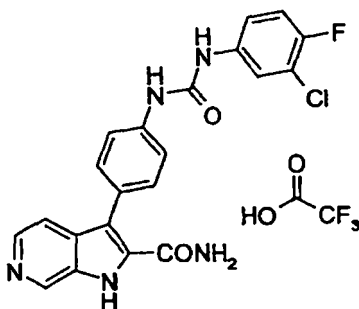
R.M.N. ^1H : 7,03 (m, 1H); de 7,26 a 7,34 (m, 2H); de 7,42 a 7,52 (m, 3H); 7,63 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,74 (s ancho, 1H); 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,06 (s ancho, 1H); 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 9,03 (s ancho, 2H); 9,13 (s, 1H); 13,35 (m extendido, 1H).

Espectro de Masas (ES^+): m/z = 406 [MH^+]

Punto de fusión: 221°C.

Ejemplo 4

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



ES 2 328 629 T3

5 A una disolución de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 46,2 μL de 3-cloro-4-fluorofenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. La purificación final se realiza mediante LC/MS preparativa para proporcionar después de secar en vacío, a 40°C 105 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en forma de sal trifluoroacetato y cuyas características son las siguientes:

10 IR (KBr): 3.452; 1.673; 1.601; 1.544; 1.500; 1.208; 1.143; 836; 803; 722 cm^{-1}

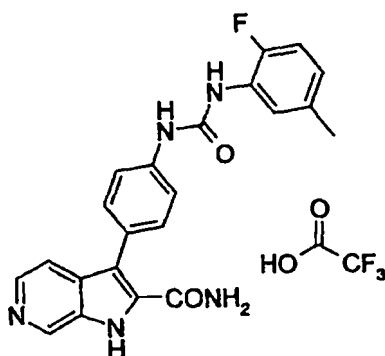
10 R.M.N. ^1H : De 7,32 a 7,38 (m, 2H); de 7,44 a 7,54 (m, 3H); 7,64 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,09 (s ancho, 1H); 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 9,10 (s ancho, 2H); 9,16 (s, 1H); 13,4 (m extendido, 1H).

15 Espectro de Masas (ES^+): $m/z = 424$ [MH^+]

Punto de fusión: 214°C.

20 Ejemplo 5

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



40 A una disolución de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 48,3 μL de 2-fluoro-5-metilfenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. La purificación final se realiza mediante LC/MS preparativa para proporcionar después de secar en vacío, a 40°C, 36 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida en forma de sal trifluoroacetato cuyas características son las siguientes:

50 IR (KBr): 3.452; 1.675; 1.603; 1.544; 1.314; 1.202; 1.144; 836; 805; 722 cm^{-1}

50 R.M.N. ^1H : 2,29 (s, 3H); 6,82 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 8,5 y 11,5 Hz, 1H); de 7,46 a 7,51 (m, 3H); 7,62 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,97 a 8,03 (m, 2H); 8,08 (s ancho, 1 H); 8,32 (d, J=6,5 Hz, 1 H); 8,54 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 13,4 (m extendido, 1 H)

55 Espectro de Masas (ES^+): $m/z = 404$ [MH^+]

Punto de fusión: 222°C.

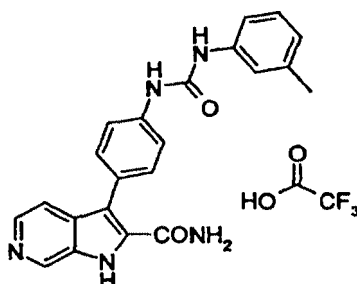
60

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 3-[4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxamida



A una disolución de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 47,8 μ L de *m*-tolilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se agita durante 30 minutos en 2 mL de diclorometano. El sólido en suspensión se filtra, se lava con agua y se filtra con succión. La purificación final se realiza mediante LC/MS preparativa para proporcionar después de secar en vacío, a 40°C, 40 mg de 3-[4-(3-*m*-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridina-2-carboxamida en forma de sal trifluoroacetato cuyas características son las siguientes:

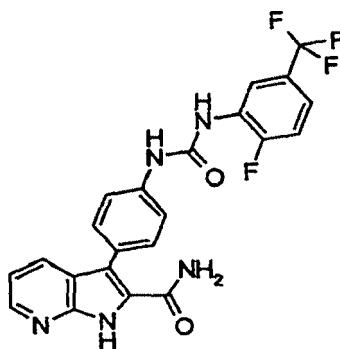
IR (KBr): 3.408; 1.699; 1.595; 1.526; 1.203; 1.138; 834; 797; 724 cm^{-1}

R.M.N. ^1H : 2,29 (s, 3H); 6,81 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,25 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,32 (s ancho, 1 H); 7,44 (s ancho, 1H); 7,47 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,62 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,96 (m ancho, 1H); 8,06 (s ancho, 1H); 8,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 13,3 (m extendido, 1 H).

Espectro de Masas (ES^+): $m/z = 386$ [MH^+].

Ejemplo 7

3-[4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida



A una disolución de 130 mg de 3-(4-aminofenil)-1 H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida en 5 mL de tetrahydrofurano se añaden, gota a gota, 85 μ L de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (eluyente diclorometano-metanol 9-1 en volumen). Las fracciones que contienen lo esperado se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 237 mg de 3-[4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

IR (KBr): 1.659; 1.623; 1.542; 1.443; 1.339; 1.316; 1.119 cm^{-1}

R.M.N. ^1H : 7,08 (m extendido, 1H); 7,14 (dd, $J = 5,0$ y 8,0 Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,46 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,57 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,55 a 7,60 (m enmascarado, 1H); 7,92 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,38 (d ancho, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 8,64 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 9,01 (s ancho, 1H); 9,36 (s ancho, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

Espectro de Masas (ES^+): $m/z = 458$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

Punto de fusión: 232°C (Köfler).

ES 2 328 629 T3

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida:

5 A una disolución de 260 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en 30 mL de disolución 7N de amoniaco en metanol se añaden 5 mL de disolución acuosa de amoniaco al 22%. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas en un autoclave a 80°C (12,6 bares), y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se cromatografía en columna de sílice (eluyente diclorometano-metanol 9-1 en volumen). Las fracciones que contienen lo esperado se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 140 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

10 Punto de fusión: 139°C.

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

15 A una disolución de 0,64 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en 50 mL de tolueno y 50 ml de metanol, se añaden 1,08 g de hidrocloreuro del ácido 4-aminofenil-borónico y 0,9 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de argón durante 15 minutos. Sucesivamente, se añaden 144 mg de tetraquis (trifenilfosfina)-paladio (0), 0,3 g de cloruro de litio, 0,66 g de carbonato de sodio, y 7,5 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas a reflujo. Después de filtrar sobre celite®, el filtrado se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (7-3 en volumen). Se obtienen 400 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en la forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes:

25 Punto de fusión: 236°C.

3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

30 A una disolución de 3,2 g de hidrocloreuro de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en 165 mL de piridina, se añade, gota a gota, a 0°C bajo atmósfera de argón, una disolución de 5,04 g de tribromuro de piridinio en 35 mL de piridina. La mezcla de reacción se agita a 0°C, y se vierte en una mezcla de 250 g de hielo machacado y 750 ml de agua destilada. La suspensión se filtra, el sólido se lava 2 veces con 25 mL de agua destilada y se seca al aire. Se obtienen 0,87 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en la forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

35 Espectro de Masas (ES⁺): m/z = 256 [M+H⁺].

Hidrocloreuro de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

40 A una disolución de 4 g de hidrocloreuro del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico en 100 mL de metanol se añaden, gota a gota, 6 mL de cloruro de tionilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, y se concentra bajo presión reducida. El resto obtenido se tritura en 50 mL de éter etílico, y se seca en vacío a 40°C. Se obtienen 3,22 g de hidrocloreuro de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo en la forma de un sólido amarillo claro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Hidrocloreuro del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico:

50 A una disolución enfriada a -70°C de 6,03 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina en 75 ml de THF anhidro se añaden, gota a gota, 33 mL de disolución 1,6M de n-butil-litio en hexano. Después de 15 minutos de agitación a -70°C se añaden a la disolución 20g de nieve carbónica en trozos. Se deja que alcance la temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 8,4g de un sólido blanco que se disuelve en 175 mL de tetrahidrofurano. Esta disolución se enfría a -70°C y se añaden, gota a gota, 35 mL de disolución 1,5M de t-butil-litio en hexano. Después de 30 min de agitación a -70°C, se añaden 20 g de nieve carbónica en trozos a la disolución. Se deja que alcance la temperatura ambiente y se vierte esta mezcla de reacción en 50 mL de agua destilada enfriada a 0°C. El tetrahidrofurano se evapora bajo presión reducida. La disolución acuosa residual se diluye con 150 mL de agua destilada, se lava dos veces con 100 mL de diclorometano, se acidifica hasta pH1 mediante la adición de 30 mL de una disolución acuosa 5N de ácido clorhídrico y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,01 g de sólido pastoso que se recristaliza en 60 50 mL de metanol. El sólido obtenido se trata con una mezcla de 50 mL de isopropanol clorhídrico 7N y 50 mL de éter isopropílico. Después de secar al aire, se obtienen 5,71 g de hidrocloreuro del ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico en la forma de un sólido crema.

65 Espectro de Masas (IE): m/z = 162 [M^{+o}].

ES 2 328 629 T3

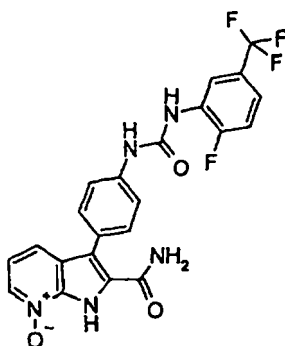
Ejemplo 8

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

25

A una disolución mantenida a 0°C de 50 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-2-carboxamida en 2 mL de cloroformo se añaden, gota a gota, 0,31 mL de una disolución 0,7M de ácido metacloroperbenzoico en cloroformo. La disolución se agita a 0°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con 3 mL de diclorometano, se filtra sobre vidrio sinterizado N° 4, se lava el sólido obtenido dos veces con 3 mL de diclorometano y se seca al aire. Se obtienen 40 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida en la forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

IR (KBr): 3.352; 1.671; 1.609; 1.545; 1.442; 1.340; 1.315; 1.239; 1.119; 1.069 y 885 cm⁻¹

30

R.M.N. ¹H: 7,16 (m, 1H); de 7,35 a 7,58 (m, 7H); 7,63 (m extendido, 1H); 7,77 (m extendido, 1H); 8,31 (d ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 8,65 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 8,94 (s ancho, 1H); 9,29 (s, 1H); de 12,5 a 13,2 (m muy extendido, 1H).

Espectro de masas (ES⁺): m/z = 474 [M+H⁺]

35

Punto de fusión: 220°C (Köfler).

Ejemplo 9

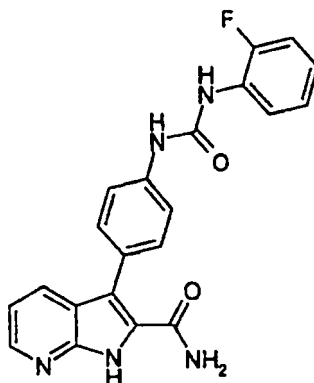
40

3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

45

50

55



60

Se preparan 66,6 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2-Fluoro-fenilisocianato.

Punto de fusión = 268,7°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 390

65

Tiempo de retención (min): 3,71.

Ejemplo 10

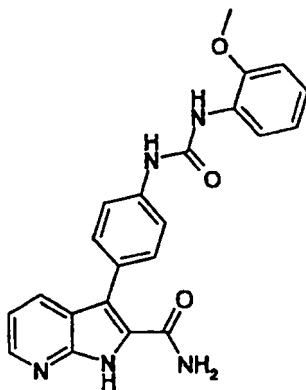
3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 83,6 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2-Metoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 227,1°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 402

30

Tiempo de retención (min): 3,77.

Ejemplo 11

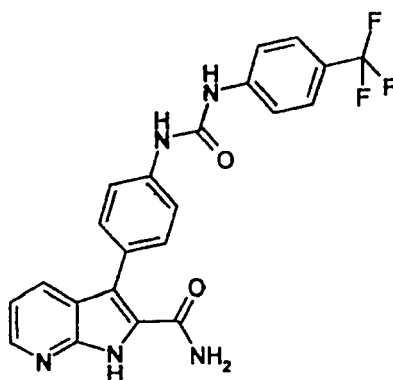
35

3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 77,6 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 296,2°C (Büchi)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 440

Tiempo de retención (min): 4,24.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 12

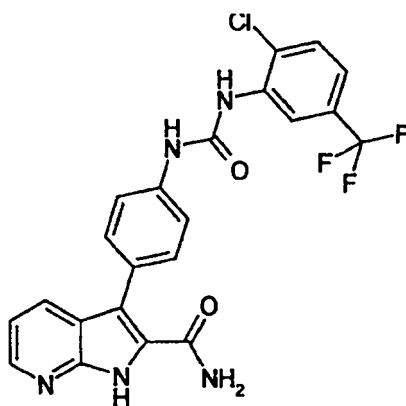
3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 40,56 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2-Cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 188,3°C (Büchi)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 474

Tiempo de retención (min): 4,51.

Ejemplo 13

35

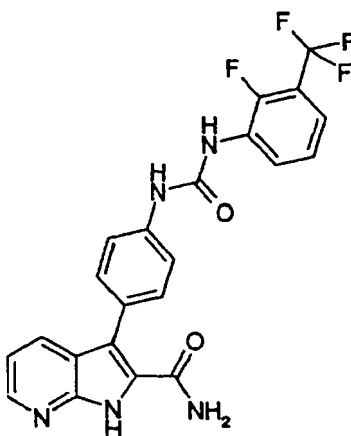
3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50

55



60

Punto de fusión: 265,4°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

65

Tiempo de retención (min): 4,24.

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 14

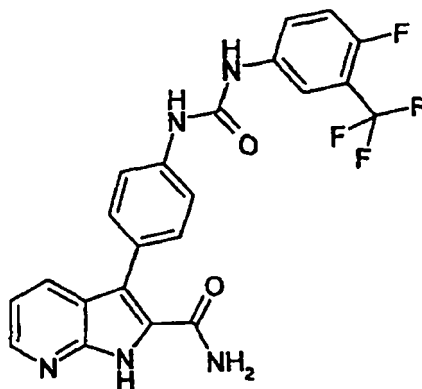
3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 76,5 mg de sólido marrón de 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 234,7°C (Büchi)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

Tiempo de retención (min): 4,22.

35

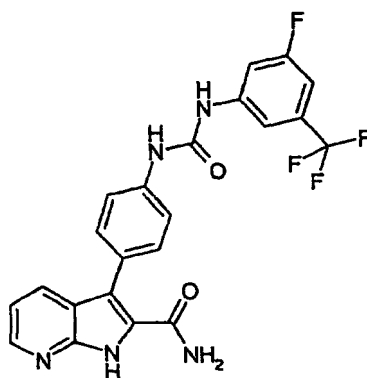
Ejemplo 15

3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 78,1 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

60

Punto de fusión: 257,5°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

Tiempo de retención (min): 4,42.

65

ES 2 328 629 T3

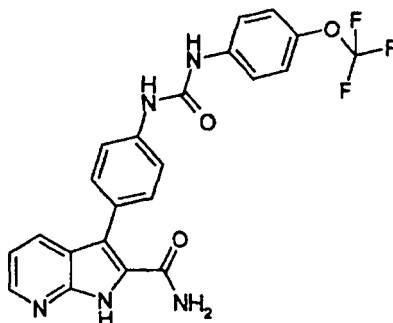
Ejemplo 16

3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 92,3 mg de polvo marrón de 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Trifluorometoxi-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 258,9°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 456

30

Tiempo de retención (min): 4,29.

Ejemplo 17

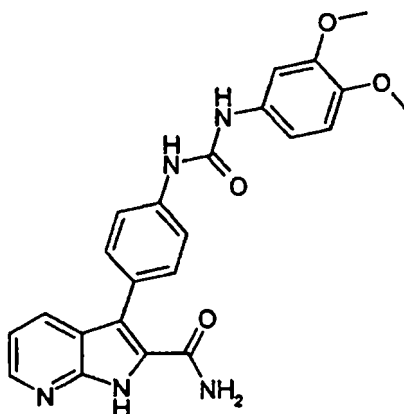
3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

35

40

45

50



55

Se preparan 79 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3,4-Dimetoxi-fenilisocianato.

60

Punto de fusión: 223,7°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 432

65

Tiempo de retención (min): 3,27.

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 18

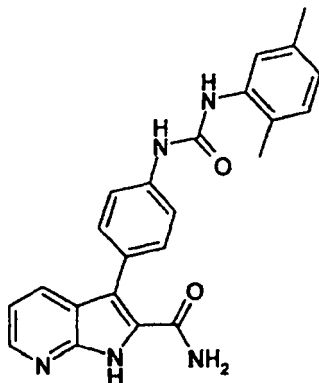
3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 75,9 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2,5-Dimetil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 308,8°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

30

Tiempo de retención (min): 3,90.

Ejemplo 19

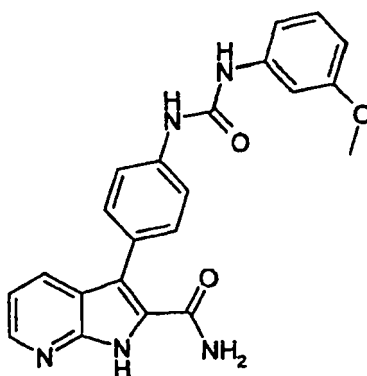
3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

35

40

45

50



55

Se preparan 55,5 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3-Metoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 306,2°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 402

60

Tiempo de retención (min): 3.39.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 20

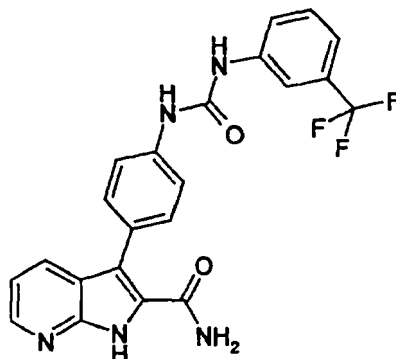
3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 56,5 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3-Trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 263,6°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 440

30

Tiempo de retención (min): 3,95.

Ejemplo 21

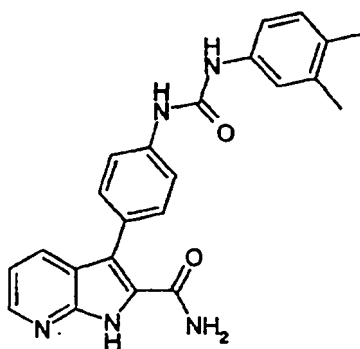
35

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 45,2 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3,4-Dimetil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 274,7°C (Büchi)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

Tiempo de retención (min): 3,75.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 22

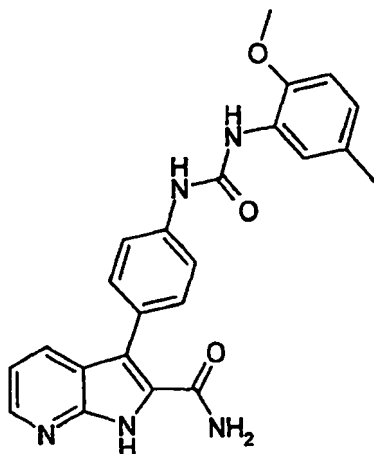
3-[4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 44,9 mg de sólido beige de 3-[4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2-Metoxi-5-metil-fenilisocianato.

30

Punto de fusión: 327,7°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 416

Tiempo de retención (min): 3,76.

35

Ejemplo 23

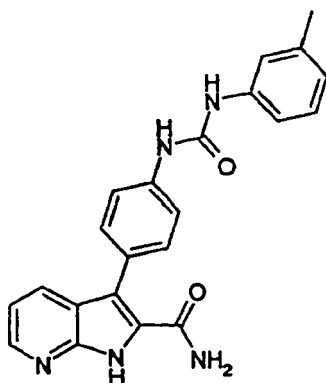
3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50

55



60

Se preparan 62,5 mg de sólido beige de 3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de m-tolilisocianato.

Punto de fusión: 266°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 386

65

Tiempo de retención (min): 3,60.

ES 2 328 629 T3

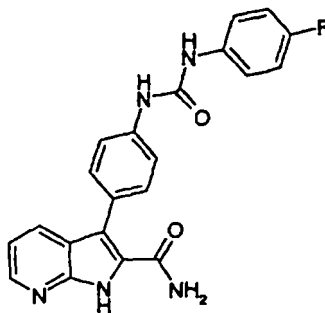
Ejemplo 24

3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 49,7 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Fluoro-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 299,9°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 390

Tiempo de retención (min): 3,45.

30

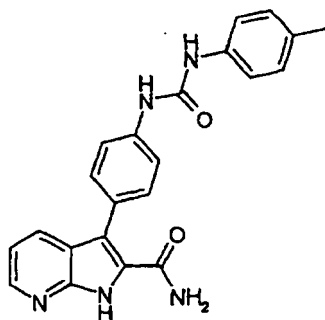
Ejemplo 25

3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

35

40

45



50

Se preparan 68,4 mg de sólido beige de 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de p-tolilisocianato.

55

Punto de fusión: 293°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 386

Tiempo de retención (min): 3,58.

60

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 26

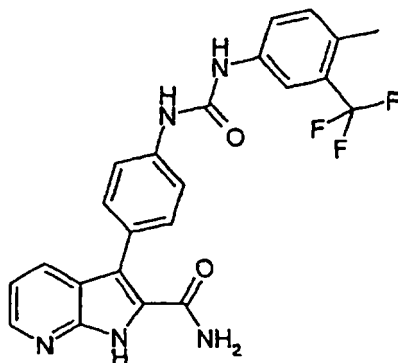
3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 47,1 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Metil-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 285°C

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 454

30

Tiempo de retención (min): 4,10.

Ejemplo 27

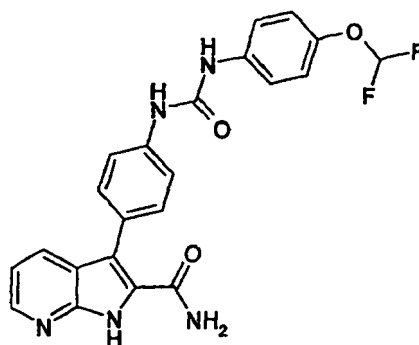
35

3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 47,5 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 283,5°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 438

60

Tiempo de retención (min): 3,64.

65

ES 2 328 629 T3

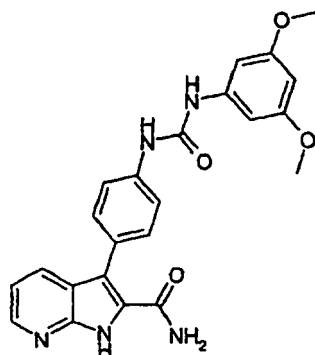
Ejemplo 28

3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 59,2 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 266,5°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 432

30

Tiempo de retención (min): 3,45.

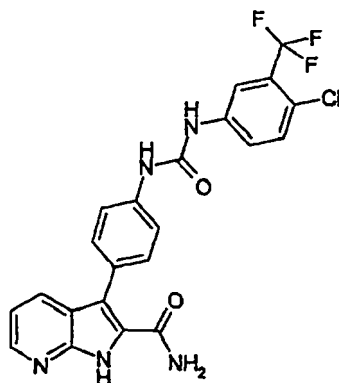
Ejemplo 29

3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 29,8 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 4-Cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 311,1°C (Büchi)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 474

Tiempo de retención (min): 4,22.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 30

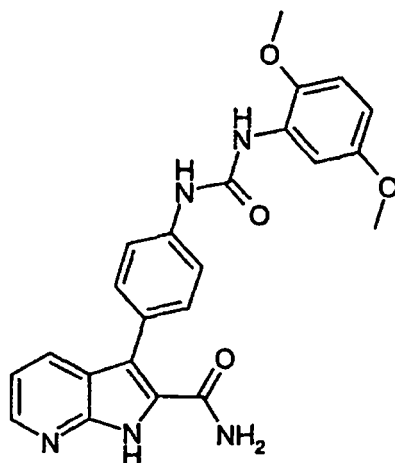
3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 33,1 mg de liofilizado amarillo de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

30

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD:432 (+) = (M + H)(+); 430 (-) = (M - H)(-)

Tiempo de retención (min): 3,53.

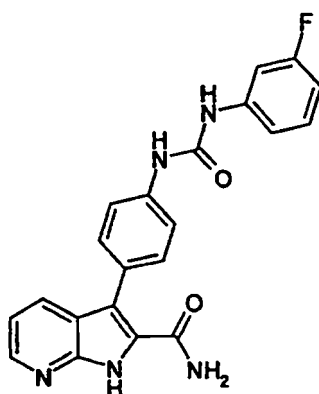
Ejemplo 31

3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 31,5 mg de liofilizado blanco de 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3-Fluoro-fenilisocianato.

60

Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD: 390(+) = (M+H)(+); 388 (-) = (M-H) (-)

Tiempo de retención (min): 3,55.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 32

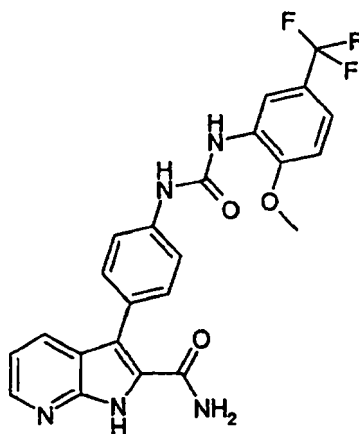
3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 50 mg de sólido beige de 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 2-Metoxi-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 221°C (Köfler-sublimación)

Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD: 470(+) = (M+H)(+) 468(-) = (M-H)(-).

30

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

35

40

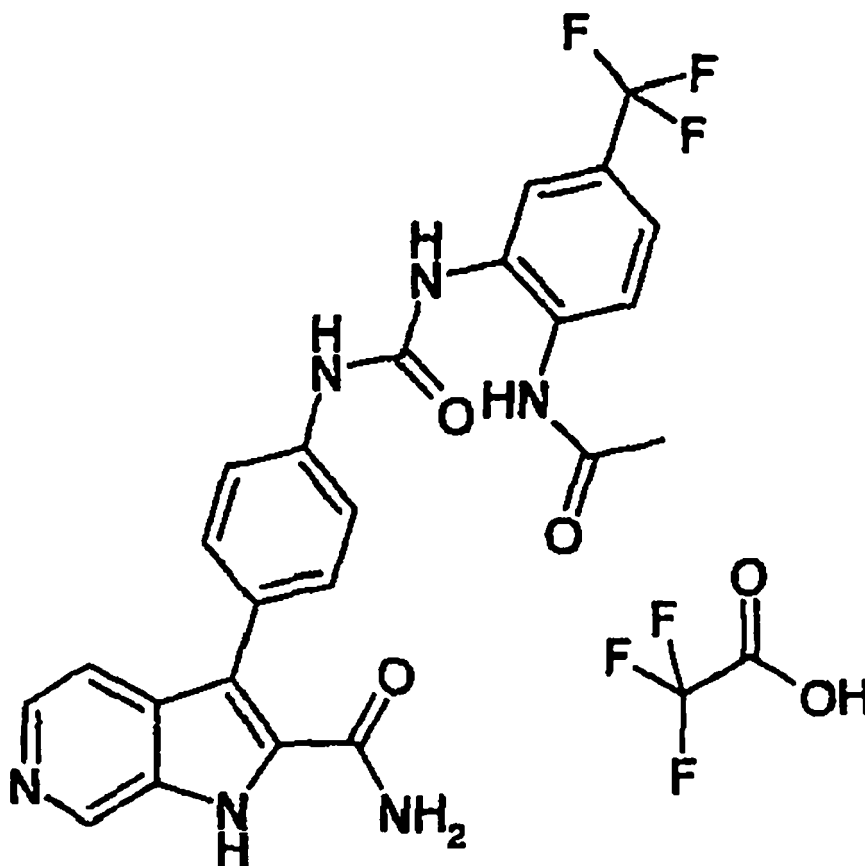
45

50

55

60

65



ES 2 328 629 T3

Se preparan 12 mg de sólido amarillo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenilisocianato.

5 Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 497

Tiempo de retención (min): 2,63.

Ejemplo 34

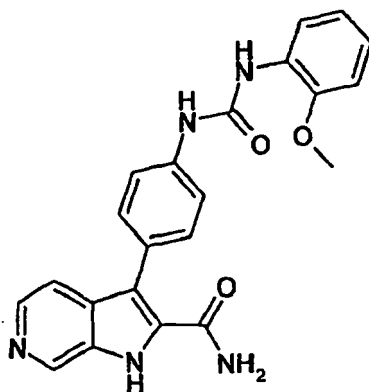
10

3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

15

20

25



30

Se preparan 25 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Metoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 216°C (Köfler)

35

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 402

Tiempo de retención (min): 3,06.

Ejemplo 35

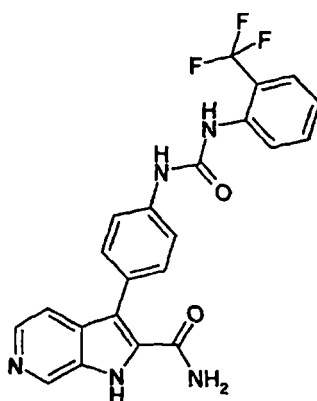
40

3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

45

50

55



60

Se preparan 80 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 228°C (Köfler)

65

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 440

Tiempo de retención (min): 3,17.

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 36

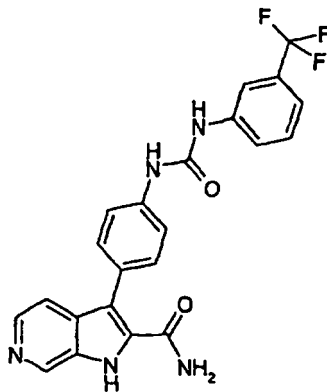
3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 77 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-Trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 256°C (Büchi B-545)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 440

Tiempo de retención (min): 3,48.

Ejemplo 37

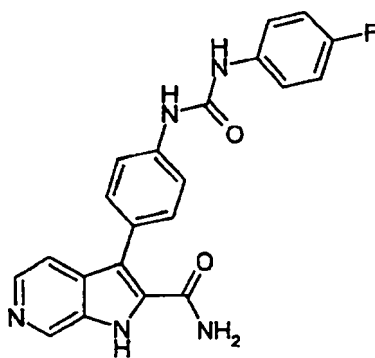
35

3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 73 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Fluoro-fenilisocianato.

Punto de fusión: 271°C (Büchi B-545)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 390

Tiempo de retención (min): 2,93.

65

Ejemplo 38

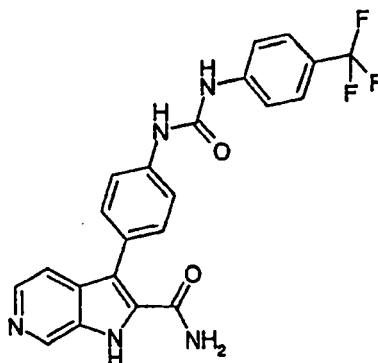
3-[4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 91 mg de sólido amarillo de 3-[4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 289°C

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 440

30

Tiempo de retención (min): 3,48.

Ejemplo 39

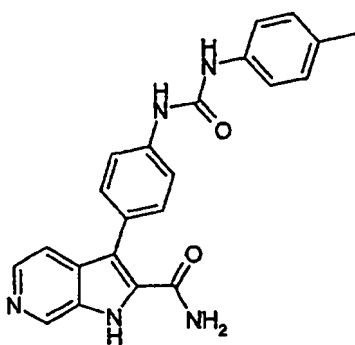
35

3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 76 mg de sólido amarillo de 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de p-tolilisocianato.

Punto de fusión: 277°C (Büchi B-545)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 386

Tiempo de retención (min): 3,13.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 40

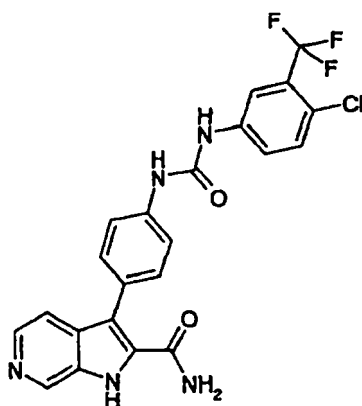
3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 103 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 228°C (Büchi B-545)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 474

Tiempo de retención (min): 3,64.

35

Ejemplo 41

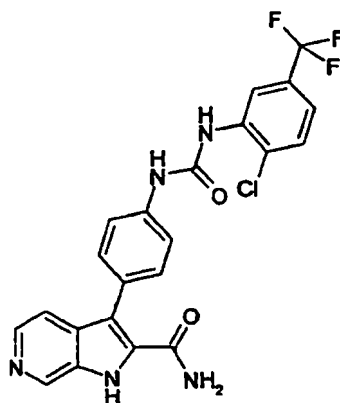
3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50

55



60

Se preparan 76 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 243°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 474

65

Tiempo de retención (min): 3,56.

ES 2 328 629 T3

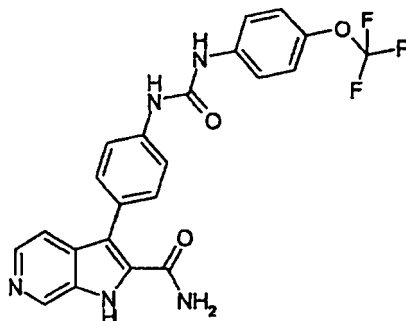
Ejemplo 42

3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 94 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Trifluorometoxi-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 276°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 456

Tiempo de retención (min): 3,63.

30

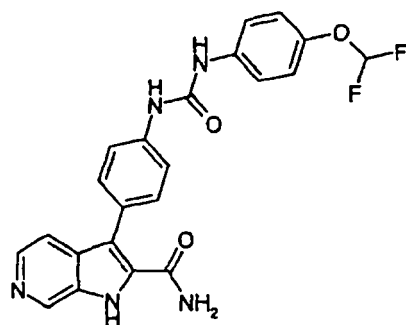
Ejemplo 43

3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

35

40

45



50

Se preparan 87 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

55

Punto de fusión: 257°C

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 4,38

Tiempo de retención (min): 3,23.

60

65

ES 2 328 629 T3

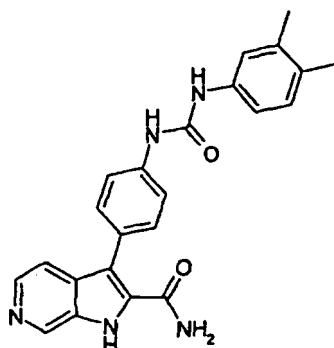
Ejemplo 44

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 82 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3,4-Dimetil-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 230°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

30

Tiempo de retención (min): 3,32.

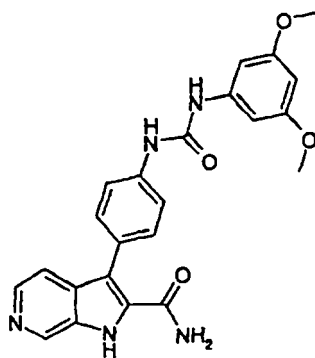
Ejemplo 45

3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 87 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 225°C (Büchi B-545)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 432

Tiempo de retención (min): 3,07.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 46

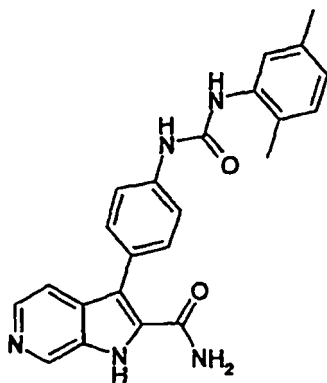
3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 87 mg de sólido amarillo de 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2,5-Dimetil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 261°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

30

Tiempo de retención (min): 3,25.

Ejemplo 47

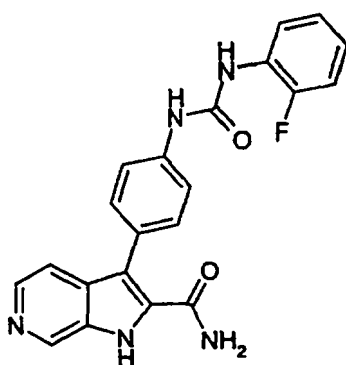
35

3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 59 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Fluoro-fenilisocianato.

Punto de fusión: 242°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 390

60

Tiempo de retención (min): 2,41.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 48

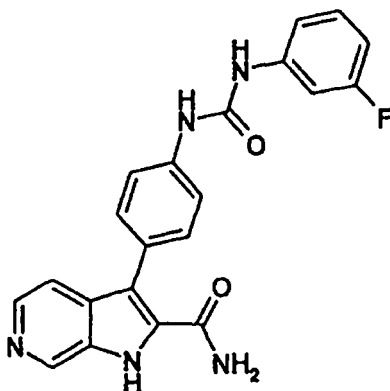
3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 63 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-Fluoro-fenilisocianato.

Punto de fusión: 252°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES+): [M + H]⁺ = 390

30

Tiempo de retención (min): 2,55.

Ejemplo 49

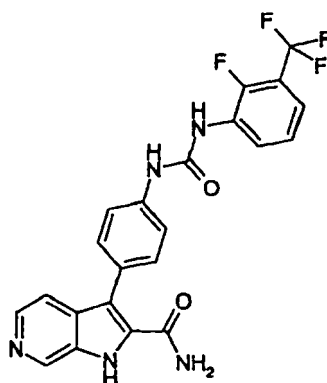
35

3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 69 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

60

Punto de fusión: 240°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

Tiempo de retención (min): 2,75.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 50

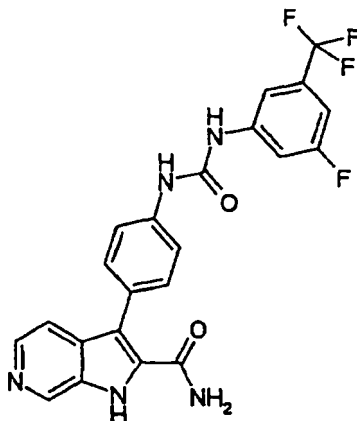
3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 69 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 261°C (Büchi B-545)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

Tiempo de retención (min): 2,88.

35

Ejemplo 51

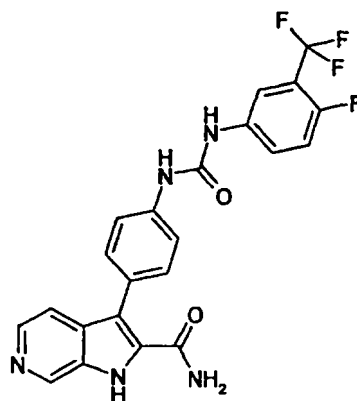
3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50

55



60

Se preparan 56 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 201°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 458

65

Tiempo de retención (min): 2,85.

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 52

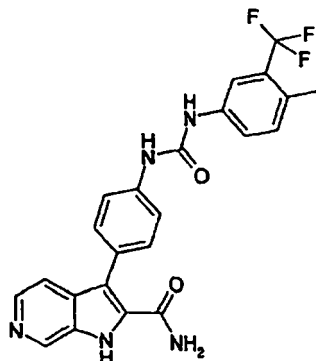
3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 61 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Metil-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 199°C

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 454

30

Tiempo de retención (min): 2,84.

Ejemplo 53

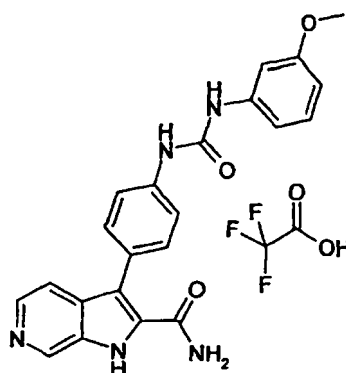
35

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 33,3 mg de liofilizado amarillo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-Metoxi-fenilisocianato.

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 402

60

Tiempo de retención (min): 2,60.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 54

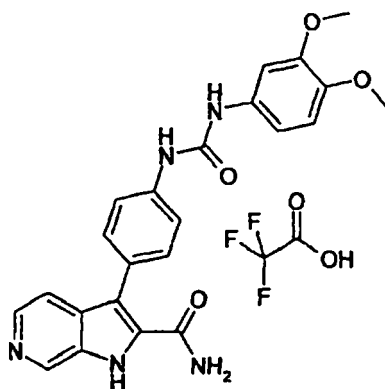
Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 80,5 mg de liofilizado amarillo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3,4-Dimetoxi-fenilisocianato.

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 432

Tiempo de retención (min): 2,27.

30

Ejemplo 55

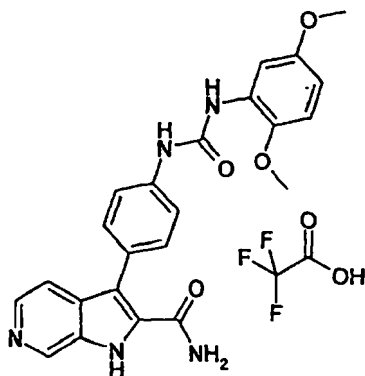
Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

35

40

45

50



55

Se preparan 90,7 mg de liofilizado amarillo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 2,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 432

Tiempo de retención (min): 2,62.

60

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 56

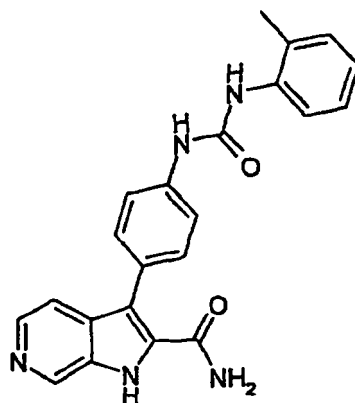
3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



25

Se preparan 75,3 mg de sólido amarillo claro de 3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de o-Tolilisocianato.

Punto de fusión: 270°C (Büchi B-545)

30

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 386

Tiempo de retención (min): 2,54.

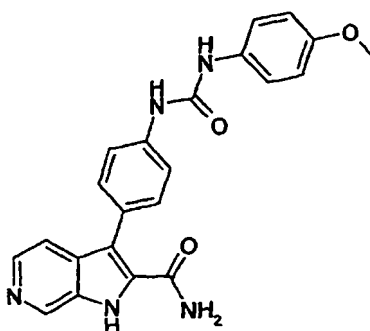
35 Ejemplo 57

3-[4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

40

45

50



55

Se preparan 51,1 mg de sólido amarillo claro de 3-[4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 4-Metoxi-fenilisocianato.

Punto de fusión: 275°C (Büchi B-545)

60

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 402

Tiempo de retención (min): 2,28.

65

ES 2 328 629 T3

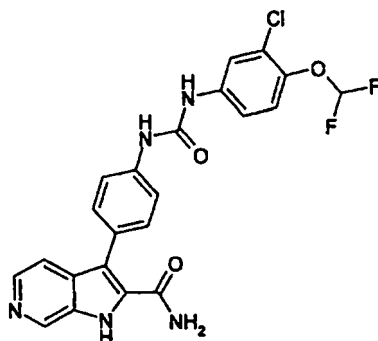
Ejemplo 58

3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15



20

Se preparan 93 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 267°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 472

Tiempo de retención (min): 2,90.

30

Ejemplo 59

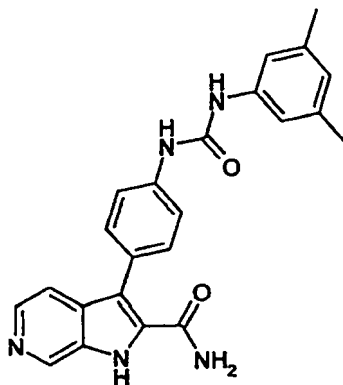
3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

35

40

45

50



55

Se preparan 61 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3,5-Dimetil-fenilisocianato.

Punto de fusión: 188°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

Tiempo de retención (min): 2,68.

65

ES 2 328 629 T3

Ejemplo 60

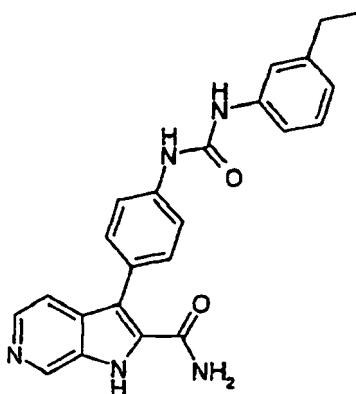
3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

5

10

15

20



Se preparan 61 mg de sólido amarillo claro de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida y de 3-etil-fenilisocianato.

25

Punto de fusión: 257°C (Büchi B-545)

Espectro de masas (ES⁺): [M + H]⁺ = 400

30

Tiempo de retención (min): 2,97.

Ejemplo 61

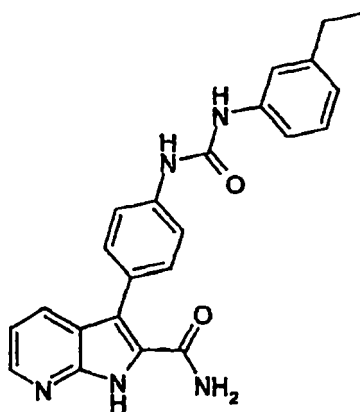
3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

35

40

45

50



Se preparan 0,8 mg de sólido blanco de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida como se describe en el ejemplo 7 a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida y de 3-metil-fenilisocianato.

55

Punto de fusión: 254°C (Büchi)

Espectro de masas (ES⁺): [M+H]⁺= 400

60

Tiempo de retención (min): 7,18.

Determinación de la actividad de los compuestos-Protocolos experimentales

65

1. FAK

La actividad inhibitoria de los compuestos sobre FAK se determina midiendo la inhibición de la autofosforilación de la enzima utilizando un ensayo de fluorescencia de resolución temporal (HTRF).

ES 2 328 629 T3

El ADNc completo de FAK humana, cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina, se clonó en un vector de expresión baculovirus pFastBac HTc. La proteína se expresó y se purificó hasta aproximadamente 70% de homogeneidad.

5 La actividad quinasa se determina incubando la enzima (6,6 $\mu\text{g/ml}$) con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo en un tampón Hepes 50 mM pH = 7,2, MgCl_2 10 mM, Na_3VO_4 100 μM , ATP 15 μM durante 1 hora a 37°C. La reacción enzimática se detiene por adición de tampón Hepes pH = 7,0 que contiene KF 0,4 mM, EDTA 133 mM, 0,1% de BSA y el marcaje se efectúa, durante 1 a 2 horas a temperatura ambiente, por adición en ese
10 conjugado con criptato de europio (Eu-K). Las características de los dos fluoróforos están disponibles en G. Mathis *et al.*, Anticancer Research, 1997, 17, páginas 3011-3014. La transferencia de energía entre el criptato de europio excitado hacia el aceptor XL665 es proporcional al grado de autofosforilación de FAK. La señal de larga duración específica de XL-665 se mide en un contador de placas Packard Discovery. Todos los ensayos se efectúan por duplicado y se calcula la media de los dos ensayos. La inhibición de la actividad de autofosforilación de FAK con los compuestos
15 de la invención se expresa en porcentaje de inhibición respecto de un control cuya actividad se mide en ausencia del compuesto de ensayo. Para el cálculo del% de inhibición, se considera la relación [señal a 665 nm/señal a 620 nm].

2. KDR

20 El efecto inhibitor de los compuestos se determina en un ensayo de fosforilación de sustrato por la enzima KDR *in vitro* mediante una técnica de centelleo (placa de 96 pocillos, NEN).

El dominio citoplasmático de la enzima KDR humana se clonó en forma de fusión GST en el vector de expresión baculovirus pFastBac. La proteína se expresó en las células SF21 y se purificó hasta aproximadamente 60% de
25 homogeneidad.

La actividad quinasa de KDR se mide en MOPS 20 mM, MgCl_2 10 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 2,5 mM, b-glicerofosfato 10 mM, pH = 7,2, en presencia de MgCl_2 10 mM, Na_3VO_4 100 μM y NaF 1 mM. Se añaden 10 μl del compuesto a 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima KDR a 4°C. La reacción se inicia
30 añadiendo 20 μl de disolución que contiene 2 μg de sustrato (fragmento SH2-SH3 de la PLC \square expresado en forma de proteína de fusión GST), 2 μCi \square ^{33}P [ATP] y ATP 2 μM frío. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Se quita el tampón de incubación y los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. La radiactividad se mide en cada pocillo utilizando un contador de radiactividad Top
35 Count NXT (Packard).

El ruido de fondo se determina midiendo la radiactividad en cuatro pocillos diferentes que contienen ATP radiactivo y el sustrato solo.

Se mide un control de actividad total en cuatro pocillos diferentes que contienen todos los reactivos ($\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP],
40 KDR y sustrato PLC γ) pero en ausencia de compuesto.

La inhibición de la actividad KDR con el compuesto de la invención se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

45 El compuesto SU5614 (Calbiochem) (1 μM) se incluye en cada placa como control de inhibición.

3. Tie2

La secuencia codificante de Tie2 humano que corresponde a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 se generó por PCR utilizando el ADNc aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia fue introducida en un
50 vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

El efecto inhibitor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado hasta aproximadamente 80% de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.
55

La actividad quinasa de Tie2 se mide en un tampón MOPS 20 mM pH 7,2, que contiene MgCl_2 10 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A
60 continuación, se añaden 10 μl de la molécula de ensayo diluida en DMSO a una concentración del 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 μl de disolución que contiene 2 μg de GST-PLC, 2 μM de ATP frío y 1 μCi de ^{33}P [ATP]. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA a 200 mM. Después de eliminar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. La radiactividad se mide en un MicroBeta1450
65 Wallac.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

ES 2 328 629 T3

4. *Aurora1* y *Aurora2*

El efecto inhibitor de los compuestos sobre las quinasas *Aurora1* y *Aurora2* se determina mediante un ensayo enzimático utilizando una detección de la radiactividad.

La actividad quinasas de *Aurora 1* y *Aurora 2* se evalúa mediante la fosforilación del sustrato Numa-histidina en presencia de ATP marcado radiactivamente ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$) utilizando placas de 96 pocillos Flashplate en las que el quelato de níquel está fijado en la superficie de la microplaca. La cantidad de fosfato ^{33}P incorporado al sustrato NuMA es proporcional a la actividad de la enzima *Aurora1* o *Aurora2*.

Proteínas:

Las proteínas se producen en el laboratorio de producción de proteínas del grupo Sanofi-Aventis.

Aurora 1: complejo recombinante *Aurora-B/INCENP-C3*, purificado hasta aproximadamente el 50% cuyo extremo N-terminal de *Aurora-B* se ha marcado con histidina.

Aurora 2: proteína recombinante completa que comprende una cola de histidina en el extremo N-terminal, se ha expresado en *E. coli* y se ha purificado como máximo un 82%.

NuMA (proteína Nuclear que se asocia con el aparato mitótico): fragmento de 424 aminoácidos, expresado en *E.coli* cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina y se utilizó como sustrato para las dos enzimas *Aurora*.

Protocolo:

Las microplacas utilizadas son las placas Flash-Plate, 96 pocillos, quelato de níquel (Perkin Elmer, modelo SMP107).

Los productos a evaluar se incuban en un volumen de reacción de 100 μL por pocillo, en presencia de 10 nM de *Aurora 1* o *Aurora 2*, 500 nM de sustrato NuMA en un tampón compuesto por 50 mM de Tris/HCl (pH 7,5), NaCl 50 mM, MgCl_2 5 mM (*Aurora-B*) o MgCl_2 10 mM (*Aurora-A*) y 1 mM de DTT, a 37°C.

En cada pocillo, se distribuyen 80 μL del tampón de incubación enzima/sustrato y 10 μL del producto a evaluar, en concentraciones variables. La reacción se inicia mediante la adición de 1 μM de ATP final que contiene 0,2 μCi de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 μL). Después de 30 minutos de incubación, la reacción se para por la simple eliminación del tampón de reacción y cada pocillo se lava dos veces con 300 μl de tampón Tris/HCl. La radiactividad se mide en cada pocillo mediante un contador de centelleo, modelo Packard, Top count.

La actividad enzimática control de *Aurora* se expresa en número de cuentas por minuto obtenido a los 30 minutos después de restar el ruido de fondo (mezcla de reacción que no contiene enzima). La evaluación de los diversos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad *Aurora* respecto al control.

5. *CDK2/ciclina E*

Purificación del complejo CDK2/CiclinaE-(His)₆ mediante IMAC (Cromatografía de Afinidad con Metal Inmovilizado)

Se utilizan dos baculovirus recombinantes que contienen las secuencias humanas que codifican respectivamente *CDK2* y la *CiclinaE* (ésta última contiene una etiqueta hexa-histidina en el extremo C terminal) para co-infectar células de insecto Sf21. Dos a tres días después del inicio de la co-infección, las células se recogen mediante centrifugación y se conservan a -40°C hasta su utilización. Después de descongelar y de lisar las células mecánicamente, se purifica el complejo presente en el sobrenadante del lisado mediante cromatografía de afinidad sobre Níquel (IMAC), y se conserva a -80°C.

Ensayo Flashplate CDK2/CiclinaE en formato de 96 pocillos

Se utiliza un formato en placas de 96 pocillos recubiertos con estreptavidina para ensayar la actividad de los compuestos sobre la actividad quinasas de *CDK2/Ciclina E*.

Para realizar este ensayo, se solubiliza el sustrato peptídico biotinilado, fragmento de la proteína pRb, (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPPKKKGSTTR-OH), a la concentración 1 mM en el tampón quinasas (HEPES/NaOH 50 mM, NaCl 1 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,5) con el fin de constituir una disolución madre que se conserva a -20°C en forma de alícuotas de 110 μL . El día del experimento, se descongela una alícuota de esta disolución y se diluye en tampón quinasas que contiene 1 mM de Ditiotreitól, que se añade inmediatamente al tampón, con el fin de obtener una concentración 14,3 μM . Se añaden 70 μL de esta disolución a cada pocillo de la Flashplate con el fin de obtener una concentración final del sustrato de 10 μM cuando la reacción enzimática se realiza en un volumen final de medio de reacción de 100 μL (véase a continuación).

ES 2 328 629 T3

Las diluciones intermedias de inhibidores (productos de la invención) a diferentes concentraciones se preparan en DMSO a partir de disoluciones madre 10 mM en tubos independientes. De esta manera, se realizan diluciones 1.000 μM , 333,3 μM , 111,1 μM , 37,03 μM , 12,35 μM , 4,11 μM y 1,37 μM . Se transfiere un μL de cada una de estas disoluciones (ó 1 μL de DMSO para los controles) a los pocillos de la placa de ensayo.

A cada pocillo, se añaden 19 μl de una disolución de una mezcla de trifosfato de adenosina (ATP) y ATPy³³P en el tampón quinasa a la concentración 5,26 μM de ATP total y de 52,6 $\mu\text{Ci/ml}$ de ³³P. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 10 μL por pocillo de una disolución de CDK2/Ciclina E 200 nM en el tampón quinasa que contiene 1 mM de ditiotreitól (ó 10 μL de tampón quinasa que contiene 1 mM de ditiotreitól para los blancos de la reacción).

Después de la adición de cada uno de los reactivos, el volumen final de cada pocillo es 100 μL , la concentración final del sustrato es 10 μM , las concentraciones finales de los inhibidores son 10 μM , 3,33 μM , 1,11 μM , 0,37 μM , 0,123 μM , 0,041 μM y 0,014 μM (según la concentración de la dilución intermedia), la concentración final de ATP es 1 μM , la cantidad final de ³³P es 1 $\mu\text{Ci/pocillo}$, y la concentración final del complejo CDK2/Ciclina E es 20 nM.

Después de la adición de todos los reactivos, la placa de ensayo se incuba a 30°C con agitación orbital a 650 rpm.

Cuando se termina la incubación, la placa se lava tres veces con 300 μL por pocillo de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH=7,4 sin calcio ni magnesio, referencia 10010-015, Gibco BRL). La incorporación de ³³P en el péptido se cuantifica mediante contaje por centelleo con un contador Packard Topcount.NXT. La actividad inhibidora de los productos de la invención se evalúa midiendo la concentración del inhibidor que produce una disminución de la actividad enzimática del 50% (CI50).

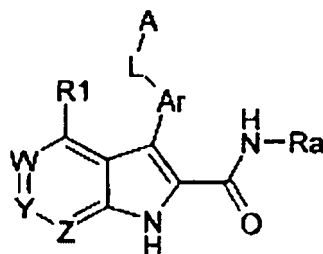
Resultados

TABLA 1

Ejemplo	CI 50 (nM)					
	FAK	KDR	TIE2	Aurora A	Aurora B	CDK2
1	164	29	4	172	138	
2	299	150	21	222	196	
5	249	258	47	131	67	
7	184	34	9	553	133	

REIVINDICACIONES

1. Producto que responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

en la que:

- 1) A y Ar son grupos fenilo sustituidos;
- 2) L es NH-CO-NH;
- 3) W es C(R6), uno de Y y Z, se elige entre N y NO, y el otro es C(R5) y;
- 4) R1, R5, y R6 son H;
- 5) Ra es H.

2. Producto según la reivindicación 1, en la que Y es N.

3. Producto según la reivindicación 3, en la que Z es N.

4. Producto según la reivindicación 3, en la que Z es NO.

5. Producto según la reivindicación 1, en la que A está sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo constituido por alquilo(C1-C12), alquilo(C1-C3) halogenado, cicloalquilo(C1-C3), alquilenilo(C2-C12), alquini(C2-C12), arilo(C6-C14), heteroarilo(C1-C13) con 1 a 4 heteroátomos, O-alquilo(C1-C3), O-Arilo(C1-C13), O-heteroarilo(C1-C13), S-alquilo(C1-C3), S-Arilo(C1-C13), S-heteroarilo(C1-C13), estando cada uno sustituido opcionalmente con un sustituyente elegido entre alquilo(C1-C12), halógeno, O-alquilo(C1-C3), N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S, y en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K.

6. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que A está sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO₃M, COOM, CN, NO₂, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); en el que R8 y R9 se eligen independientemente entre H, alquilo(C1-C3), alquilo(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH₂, alquilo(C1-C3)COOM, alquilo(C1-C3)SO₃M; en el que, cuando R8 y R9 son diferentes simultáneamente de H, pueden unirse para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre O, N y S; en el que M es H o un catión de metal alcalino elegido entre Li, Na y K; y en el que R10 es H o un heterociclo no aromático sustituido opcionalmente, que comprende 2 a 7 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

7. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que A es fenilo sustituido con al menos un grupo elegido entre halógeno, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C3), S-alquilo(C1-C3), O-alquilo(C1-C3) halogenado, S-alquilo(C1-C3) halogenado, y en la que cuando A está disustituido, los dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un ciclo de 5 a 7 eslabones que contiene de 0 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque está en forma:

no quiral, o

ES 2 328 629 T3

racémica, o

enriquecida en un estereoisómero, o

5 enriquecida en un enantiómero;

y porque está opcionalmente salificado.

10 9. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

15 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

20 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

25 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-TrifluoroMetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

30 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

35 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

40 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

45 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

50 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

55 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

60 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida.

65 10. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida.

ES 2 328 629 T3

11. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

5 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

10 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

15 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

20 3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

25 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

30 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

35 3-{4-[3-(4-TrifluoroMetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

40 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

45 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

50 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

55 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

60 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

65 3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

ES 2 328 629 T3

3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida.

5

12. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un producto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del producto de fórmula (I).

10 13. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como agente inhibidor de una reacción catalizada por una quinasa.

15

15. Utilización de un producto según la reivindicación 14, en la que la quinasa se elige entre FAK, KDR, Tie2, Aurora A, Aurora B, y CDK2.

20

16. Utilización según la reivindicación 15, en la que la quinasa se elige entre KDR y Tie2.

17. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico.

25

18. Utilización según la reivindicación 17, **caracterizado** porque el estado patológico es el cáncer.

30

35

40

45

50

55

60

65