

AF

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-9250

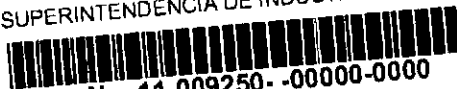
DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE
INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009250-00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:46:23
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 86

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 27 de Enero 2011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009250- 00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:46:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000012

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMH

Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. Mathias TREU, 2. Thomas Karner, 3) Ulrich Reiser

Dirección: 1) Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein Alemania

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Austriaca, 3) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/059770 Fecha Julio 28, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/012747 Fecha Febrero 4, 2010

6

Título (54) NUEVOS COMPUESTOS

Clasificación Internacional (51) C07D 403/00, C07D 209/34, C07D 401/04, C07D
403/04, A61K 31/506, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Julio 29, 2008

(31) Número de Solicitud

08161381.2

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Enero 27 de 2011



ANEXOS

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 11009242



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.176.1) de la PCT.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



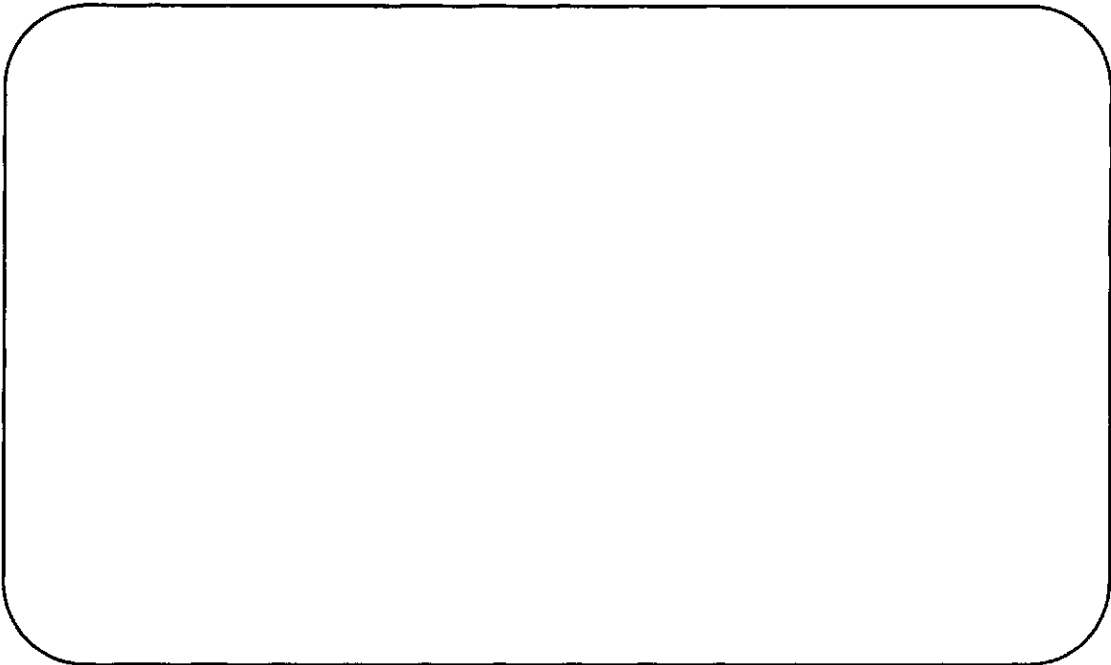
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

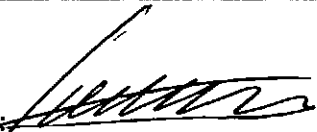


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 007880

Bogotá D.C., Enero 27 de 2011 - 16:16:22

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353914455	27/01/2011	2.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
 Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

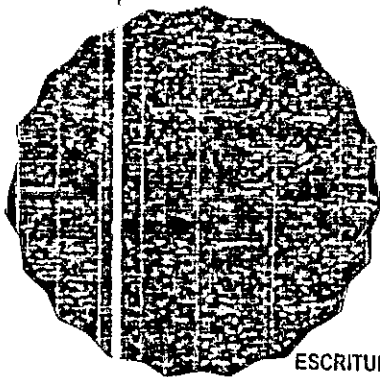
No. 11-009250- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:46:23 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 27 de 2011 - 16:16:22



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416

MINUTA: 000657

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACION ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPUBLICA DE PANAMA N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==
SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS, O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSión, ALLANARSE A LA PRETENSión, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====

ABOGADO QUE AUTORIZA.- UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCION OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. Nr. 1446/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia.

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos 986 - Lima 11 - Perú - Tels.: (511) 460-1658 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemur@notariabenvenuto.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 2 de 8

NOTARIO GILIO J. MONTENEGRO MARGARITA
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MARIO GILIO BENVENUTO MARGARITA
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)
Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido
del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares / Sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada,
certifica que la presente traducción es fiel y
correcta del texto original en idioma Castellano
adjunto. Esta traducción no debe interpretarse
como reconocimiento de la autenticidad
del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima
a los 26 días del mes de Julio de 2010.

Mary Ann Vencesagudo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4648
meem@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Arellano Moreno de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares

LIMA 27 JUL 2010

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cla.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cla.], a favor de FERNÁNDEZ-DAVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SIRES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todos y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas comerciales, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, reconvenir, contestar demandas y reconveniciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, respuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspectivas, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en..... el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUBE, grants to FERNÁNDEZ-DAVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DAVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SIRES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctively with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recourses, replies and oppositions, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annuities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUBE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvvenuto.com

Notario Público Benvenuto Marguín
ABOGADO EN LA CIUDAD DE LIMA

TESTIMONIO

UR.Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

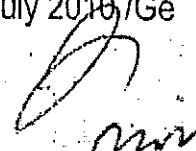
- Dr. Michael **Kompter**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **Hauke**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of **Boehringer Ingelheim International GmbH**.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 /Ge


Notary public



Mario Ciro Benvenuto Murga

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

AL DORSO:

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill in Ingelheim am Rhein

und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 50.000,00 €

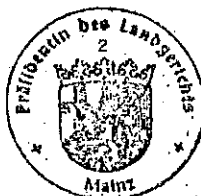
JVKostO v. 26.7.1957

I.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
In Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

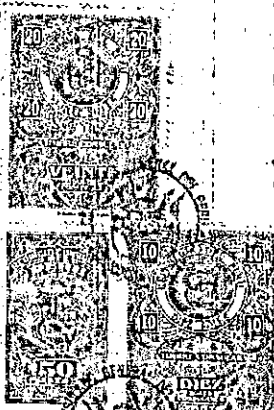


CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Actuación: AA94
Nº de Trámite: 224
Derechos percibidos: SAC: 80,00
e: 32,00
Fráncfort del Meno, 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Cónsul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR

Legalización Nº 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Maribel del Rosario Luyo Isyller
Maribel del Rosario Luyo Isyller
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares



LIMA 23 JUL 2010

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO.

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO:
CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO."

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE."

CONCLUSION:

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA.

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL.

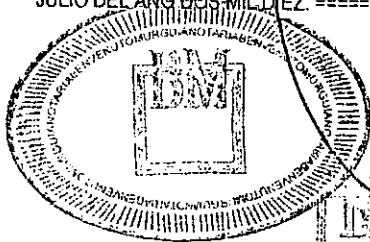
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.

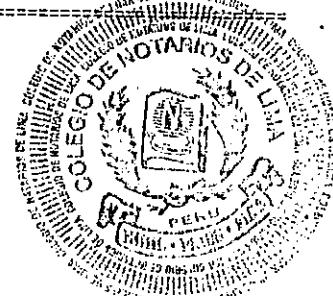
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA.

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la autenticidad y sellos que anteceden en esta foja
en el (la) Notario(a) de Lima,

Mario Gino Benvenuto Murguía

Fecha: 26 JUL 2010

En el Notario(a) más no el contenido



Av. Juan de Arona N° 645 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Teléfono: 719 - 1668 / 719 - 1669 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Adrián
Adrián Gutiérrez Adrián
FISCAL

12



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

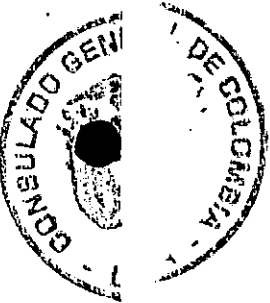
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Sam
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 2 A 1:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIR MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to international application no. PCT/EP2009059770,

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) Matthias TREU, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Austria

Thomas KARNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Austria

Ulrich REISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

are the inventors for the subject matter for which protection is sought by way of this application.

(ii) BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG is entitled as employer of the inventors Matthias TREU, Thomas KARNER and Ulrich REISER

(iii) An agreement between BOEHRINGER INGELHEIM RCV GMBH & CO KG and BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH having an effective date of January 01, 2006.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".



Copia Certificada

CESIÓN DE INVENTORES

Por buena y valiosa consideración, de lo cual se da acuse de recibo y suficiencia, os suscritos (los "Cedentes")

Matthias TREU, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Austria,

Thomas KARNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Austria,

Ulrich REISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania,

inventores de un invento relacionado con:

"NUEVOS COMPUESTOS"

para el cual se radicó una primera solicitud en Europa

Serial No. EP 08161381.2

Fecha de radicación: 29 de JULIO de 2008

por medio del presente documento ceden y transfieren todos los derechos, título e interés en y para el mismo invento a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

situada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a la cual se le ha hecho la cesión de todos los derechos y título de dicho invento,

para los siguientes territorios:



Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Suráfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos, antes mencionados sin ninguna clase de restricción.

Hecho y firmado en

(Firmado)

Matthias TREU Fecha: 20 de julio de 2009.

Thomas KARNER Fecha: 26 de junio de 2009

Ulrich REISER Fecha: 13 de junio de 2009.

Hay un sello redondo.

Hay una apostilla de la República de Alemania certificada en Mainz el 6 de octubre de 2010, bajo el número 1826/2010, firmada por Marliese Dicke.

'Fin de la traducción'

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Boehringer Ingelheim International - Cesión inventores - Nuevos Compuestos."

Fecha: 11 de enero de 2011

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 628 2925.

E-mail: teseser1@yahoo.com

Traducción # 15-888


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

1b
Texto en inglés con fecha del 4 de octubre de 2010 /Ge del notario público en Ingelheim
am Rhein

Calculo de costos:

Derechos para expedición
de la legalización

Valor: 3.000 €

JVKostO del 26.7.1957

i.V.m § 45 Orden de costos

Tarifa: 10.00 €

Mainz, 06.10.10

Firma

Beyer

Empleada de justicia

Sandra Reising
SANDRA REISING MORALES
Traductora e intérprete
Oficial Alemán
Certificado N°. 0310

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

6. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

7. está firmado por Horst Heintskill

8. en su calidad de Notario

9. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

confirmado

10. en Mainz

6. el 06.10.2010

10. por la presidente de la audiencia provincial

11. bajo el numero 1826/2010

12. Sello

10. Firma

La presidente de la audiencia
provincial

Marliese Dicke

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Matthias TREU, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Austria
Thomas KARNER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Austria
Ulrich REISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"NEW COMPOUNDS"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 08161381.2**

Filing Date: **July 29, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

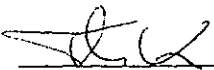
Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Matthias TREU

20.07.08
Date


Thomas KARNER

26.06.2008
Date


Ulrich REISER

13.07.2009
Date

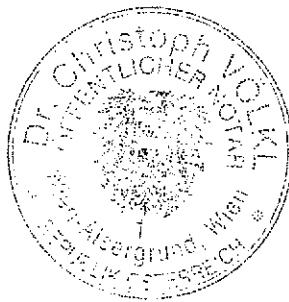
19

Gebühr in Höhe von € 13,20
gem. § 14 TP 13 GebG idF
BGBl. II 128/2007 entrichtet.

B.R.Zl.: 716/2009

Ich bestätige die Echtheit -----

- a) der am 20.07.2009 (zwanzigsten Juli zweitausendneun) geleisteten Unterschrift des
Herrn **Diplomingenieur Doktor Matthias TREU**, geboren am 24.09.1973
(vierundzwanzigsten September neunzehnhundertdreundsiebzig), Binger Straße
173, D-55216 Ingelheim am Rhein, -----
 - b) der am 26.06.2009 (sechszwanzigsten Juni zweitausendneun) geleisteten
Unterschrift des Herrn **Thomas KARNER**, geboren am 28.09.1971
(achtundzwanzigsten September neunzehnhunderteinundsiebzig), Binger Straße
173, D-55216 Ingelheim am Rhein und -----
 - c) der am 13.07.2009 (dreizehnten Juli zweitausendneun) geleisteten Unterschrift des
Herrn **Doktor Ulrich REISER**, geboren am 16.11.1970 (sechzehnten November
neunzehnhundertsiebzig), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein. -----
- Wien, am 22.7.2009 (zweiundzwanzigsten Juli zweitausendneun). -----

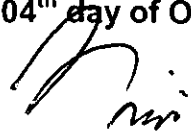


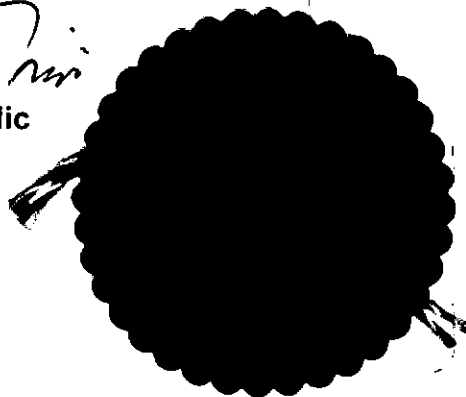

DR. CHRISTOPH VOLKL
ÖFFENTLICHER NOTAR



Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge


Notary public



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

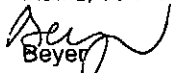
Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10


Beyer
Justizbeschäftigte

APOSTILLE

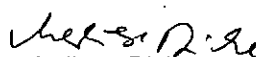
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1826/2010
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift


Marliese Dicke



9D

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
 (19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau

(43) International Publication Date
 4 February 2010 (04.02.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/012747 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
 C07D 209/34 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
 C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/059770

(22) International Filing Date:

28 July 2009 (28.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08161381.2 29 July 2008 (29.07.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TREU, Matthias

[AT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). KARNER, Thomas [AT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). REISER, Ulrich [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

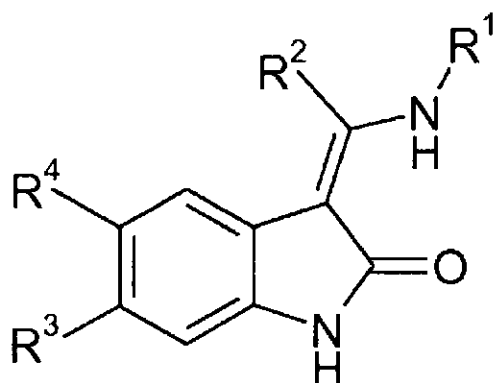
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NEW COMPOUNDS



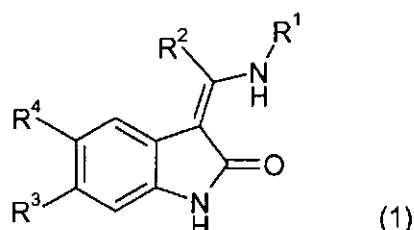
(1)

(57) Abstract: The present invention encompasses compounds of general formula (1), wherein R¹ to R⁴ are defined as in claim 1, which are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation, and their use for preparing a medicament having the above-mentioned properties.

WO 2010/012747 A1

NEW COMPOUNDS

The present invention relates to new indolinones of general formula (1),



wherein the groups R^1 to R^4 have the meanings given in the claims and specification,
the isomers thereof, processes for preparing these indolinones and their use as
medicaments.

The aim of the present invention is to indicate new active substances which may be used
for the prevention and/or treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell
proliferation.

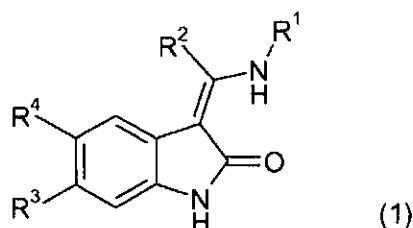
Background to the invention

Indolinones are described for example as receptor tyrosinekinases and cyclin/CDK-
complex inhibiting compounds, and are substituted in the 6 position either with a methyl
carboxylate (WO02/081445), carbamoyl (WO01/27081) or with halogens
(WO2004/026829).

Detailed description of the invention

It has now been found that, surprisingly, compounds of general formula (1), wherein the
groups R^1 to R^4 have the meanings given hereinafter act as inhibitors of specific cell cycle
kinases. Thus, the compounds according to the invention may be used for example for the
treatment of diseases connected with the activity of specific cell cycle kinases and
characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

The present invention relates to compounds of general formula (1),



21

wherein

R^1 denotes hydrogen or a group, optionally substituted by one or more identical or different R^5 , selected from among C_{3-10} cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C_{6-15} aryl and 5-15 membered heteroaryl; and

5 R^2 denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^5 , selected from among C_{6-15} aryl and 5-15 membered heteroaryl; and

R^3 denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different R^5 , selected from among C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-15} aryl and 5-12 membered heteroaryl, and

10 R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or R^b , and

R^5 each independently of one another denote a group selected from among R^a , R^b and R^c substituted by one or more identical or different R^b and/or R^c ; and

each R^a is selected independently from among C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-16} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each R^b is a suitable group and each is independently selected from among =O, $-OR^c$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^b)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^b)NR^cR^c$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^b)OR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^b)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^b)NR^cR^c$, $-N(R^b)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^b)C(O)R^c$, $-N(R^b)C(NR^b)R^c$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^b)C(S)R^c$, $-N(R^b)S(O)R^c$, $-N(R^b)S(O)OR^c$, $-N(R^b)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^b)S(O)_2OR^c$, $-N(R^b)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^b)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^b)C(O)OR^c$, $-N(R^b)C(O)SR^c$, $-N(R^b)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^b)C(O)NR^bNR^cR^c$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^b)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^b)C(O)]_2R^c$, $-N(R^b)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^b)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^b)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^b)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^b)C(NR^b)OR^c$, $-N(R^b)C(NOH)R^c$, $-N(R^b)C(NR^b)SR^c$ and

$-N(R^b)C(NR^b)NR^cR^c$,

each R^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^d and/or R^e selected from among C_{1-6} alkyl,

C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6

5 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered

heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each R^d is a suitable group and each is independently selected from among $=O$, $-OR^e$,

C_{1-3} haloalkyloxy, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^b)C(O)NR^cR^e$,

$-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^b)NR^eR^e$, halogen, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$,

10 $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$,

$-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$,

$-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^b)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^b)OR^e$, $-C(NR^b)NR^eR^e$,

$-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$,

$-OC(NR^b)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^b)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(O)R^e$,

15 $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^b)C(O)R^e$, $-N(R^b)C(NR^b)R^e$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$,

$-N(R^b)C(S)R^e$, $-N(R^b)S(O)R^e$, $-N(R^b)S(O)OR^e$, $-N(R^b)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$,

$-N(R^b)S(O)_2OR^e$, $-N(R^b)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^b)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^b)C(O)OR^e$, $-N(R^b)C(O)SR^e$,

$-N(R^b)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(O)NR^bNR^eR^e$, $-N(R^b)N(R^b)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^b)C(S)NR^eR^e$,

$-[N(R^b)C(O)]_2R^e$, $-N(R^b)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^b)[C(O)]_2OR^e$,

20 $-N(R^b)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^b)C(O)]_2OR^e$,

$-N(R^b)C(NR^b)OR^e$, $-N(R^b)C(NOH)R^e$, $-N(R^b)C(NR^b)SR^e$ and $-N(R^b)C(NR^b)NR^eR^e$,

each R^e independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6} alkyl,

C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6

25 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered

heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each R^f is a suitable group and each is independently selected from among halogen, $-CF_3$ and $-NR^bR^g$; and

each R^g independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,

30 C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12

membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl, optionally in the form of the prodrugs, the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof, with the proviso that in the event that R³ is phenyl, this is at least substituted by an R^b, and with the proviso that 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methylidene}-6-(pyrrol-1-yl)-2-indolinone and 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methylidene}-6-(pyrrolidin-1-yl)-2-indolinone are excluded.

In one aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R³ is C₆₋₁₅aryl or 5-12 membered heteroaryl.

10 In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R³ is phenyl.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R³ is selected from among furan, pyrazole, pyridine, pyrimidine and pyrazine.

15 In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R⁴ is hydrogen.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R³ is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R³ is C₂₋₆alkynyl.

20 In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R² is phenyl.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), wherein R² denotes unsubstituted phenyl.

25 In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), or the pharmaceutically effective salts thereof, as medicaments.

In another aspect the invention relates to compounds of general formula (1), or the pharmaceutically effective salts thereof, for preparing a medicament with an antiproliferative activity.

5 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical preparation, containing as active substance one or more compounds of general formula (1) or the physiologically acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.

In another aspect the invention relates to the use of compounds of general formula (1) for preparing a medicament for the treatment and/or prevention of cancer, infections, inflammations and autoimmune diseases.

10 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1) and at least one further cytostatic or cytotoxic active substance, different from formula (1), optionally in the form of the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

15 **Definitions**

As used herein, the following definitions apply, unless stated otherwise.

Alkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains and unsaturated hydrocarbon chains, while the latter may be further subdivided into hydrocarbon chains with a double bond (alkenyl) and hydrocarbon chains with a triple bond (alkynyl). Alkenyl
20 contains at least one double bond, alkynyl at least one triple bond. If a hydrocarbon chain should have both at least one double bond and at least one triple bond, by definition it belongs to the alkynyl sub-group. All the above-mentioned sub-groups may be further subdivided into straight-chain (unbranched) and branched. If an alkyl is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying
25 carbon atoms.

Examples of individual sub-groups are listed below.

Straight-chain (unbranched) or branched, saturated hydrocarbon chains:

methyl; ethyl; *n*-propyl; isopropyl (1-methylethyl); *n*-butyl; 1-methylpropyl; isobutyl (2-methylpropyl); *sec*.-butyl (1-methylpropyl); *tert*.-butyl (1.1-dimethylethyl); *n*-pentyl; 1-

73

- methylbutyl; 1-ethylpropyl; isopentyl (3-methylbutyl); neopentyl (2,2-dimethyl-propyl); *n*-hexyl; 2,3-dimethylbutyl; 2,2-dimethylbutyl; 3,3-dimethylbutyl; 2-methyl-pentyl; 3-methylpentyl; *n*-heptyl; 2-methylhexyl; 3-methylhexyl; 2,2-dimethylpentyl; 2,3-dimethylpentyl; 2,4-dimethylpentyl; 3,3-dimethylpentyl; 2,2,3-trimethylbutyl;
- 5 3-ethylpentyl; *n*-octyl; *n*-nonyl; *n*-decyl etc.

straight-chained (unbranched) or branched alkenyl:

- vinyl (ethenyl); prop-1-enyl; allyl (prop-2-enyl); isopropenyl; but-1-enyl; but-2-enyl; but-3-enyl; 2-methyl-prop-2-enyl; 2-methyl-prop-1-enyl; 1-methyl-prop-2-enyl; 1-methyl-prop-1-enyl; 1-methylidenepropyl; pent-1-enyl; pent-2-enyl; pent-3-enyl; pent-4-enyl; 3-
- 10 methyl-but-3-enyl; 3-methyl-but-2-enyl; 3-methyl-but-1-enyl; hex-1-enyl; hex-2-enyl; hex-3-enyl; hex-4-enyl; hex-5-enyl; 2,3-dimethyl-but-3-enyl; 2,3-dimethyl-but-2-enyl; 2-methylidene-3-methylbutyl; 2,3-dimethyl-but-1-enyl; hexa-1,3-dienyl; hexa-1,4-dienyl; penta-1,4-dienyl; penta-1,3-dienyl; buta-1,3-dienyl; 2,3-dimethylbuta-1,3-diene etc.

straight-chain (unbranched) or branched alkynyl:

- 15 ethynyl; prop-1-ynyl; prop-2-ynyl; but-1-ynyl; but-2-ynyl; but-3-ynyl; 1-methyl-prop-2-ynyl etc.

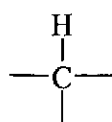
By the terms propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl etc. unless otherwise stated are meant saturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms, including all the isomeric forms.

- 20 By the terms propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a double bond, including all the isomeric forms, also (*Z*)/(*E*)-isomers, where applicable.

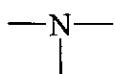
- By the terms butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, heptadienyl, octadienyl, nonadienyl,
- 25 decadienyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and two double bonds, including all the isomeric forms, also (*Z*)/(*E*)-isomers, where applicable.

By the terms propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl etc. unless otherwise stated are meant unsaturated hydrocarbon groups with the corresponding number of carbon atoms and a triple bond, including all the isomeric forms.

By the term heteroalkyl are meant groups which are derived from the alkyl as hereinbefore defined in its widest sense by replacing, in the hydrocarbon chains, one or more of the groups $-\text{CH}_3$ independently of one another by the groups $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ or $-\text{NH}_2$, one or more of the groups $-\text{CH}_2-$ independently of one another by the groups $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{NH}-$, one or more of the groups



10 by the group



one or more of the groups $=\text{CH}-$ by the group $=\text{N}-$, one or more of the groups $=\text{CH}_2$ by the group $=\text{NH}$ or one or more of the groups $\equiv\text{CH}$ by the group $\equiv\text{N}$, while a total of not more than three heteroatoms may be present in one heteroalkyl, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the group as a whole must have chemical stability.

A direct result of the indirect definition/derivation from alkyl is that heteroalkyl is made up of the sub-groups saturated hydrocarbon chains with heteroatom(s), heteroalkenyl and heteroalkynyl, and it may be further subdivided into straight-chain (unbranched) and branched. If a heteroalkyl is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying oxygen, sulphur, nitrogen and/or carbon atoms. Heteroalkyl itself as a substituent may be attached to the molecule both through a carbon atom and through a heteroatom.

The following are listed by way of example:

25 dimethylaminomethyl; dimethylaminoethyl (1-dimethylaminoethyl; 2-dimethylaminoethyl); dimethylaminopropyl (1-dimethylaminopropyl, 2-dimethylaminopropyl,

3-dimethylaminopropyl); diethylaminomethyl; diethylaminoethyl (1-diethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl); diethylaminopropyl (1-diethylaminopropyl, 2-diethylamino-propyl, 3-diethylaminopropyl); diisopropylaminoethyl (1-diisopropylaminoethyl, 2-diisopropylaminoethyl); bis-2-methoxyethylamino; [2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-methyl; 3-[2-(dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-propyl; hydroxymethyl; 2-hydroxyethyl; 3-hydroxypropyl; methoxy; ethoxy; propoxy; methoxymethyl; 2-methoxyethyl etc.

Halogen encompasses fluorine, chlorine, bromine and/or iodine atoms.

Haloalkyl is derived from alkyl as hereinbefore defined in its broadest sense, by replacing one or more hydrogen atoms of the hydrocarbon chain independently of one another by halogen atoms, which may be identical or different. A direct result of the indirect definition/derivation from alkyl is that haloalkyl is made up of the sub-groups saturated hydrohalogen chains, haloalkenyl and haloalkynyl, and it may be further subdivided into straight-chain (unbranched) and branched. If a haloalkyl is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying carbon atoms.

Typical examples include, for example:

$-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$; and $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

Cycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hydrocarbon rings, bicyclic hydrocarbon rings and spirohydrocarbon rings, while each sub-group may be further subdivided into saturated and unsaturated (cycloalkenyl). By unsaturated is meant that there is at least one double bond in the ring system, but no aromatic system is formed. In bicyclic hydrocarbon rings two rings are linked such that they share at least two carbon atoms. In spirohydrocarbon rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a cycloalkyl is substituted, it may be mono- or polysubstituted independently of one another at all the hydrogen-carrying carbon atoms. Cycloalkyl itself as a substituent may be attached to the molecule through any suitable position of the ring system.

The following individual sub-groups are listed by way of example:

monocyclic saturated hydrocarbon rings:

cyclopropyl; cyclobutyl; cyclopentyl; cyclohexyl; cycloheptyl etc.

monocyclic unsaturated hydrocarbon rings:

- 5 cycloprop-1-enyl; cycloprop-2-enyl; cyclobut-1-enyl; cyclobut-2-enyl; cyclopent-1-enyl; cyclopent-2-enyl; cyclopent-3-enyl; cyclohex-1-enyl; cyclohex-2-enyl; cyclohex-3-enyl; cyclohept-1-enyl; cyclohept-2-enyl; cyclohept-3-enyl; cyclohept-4-enyl; cyclobuta-1,3-dienyl; cyclopenta-1,4-dienyl; cyclopenta-1,3-dienyl; cyclopenta-2,4-dienyl; cyclohexa-1,3-dienyl; cyclohexa-1,5-dienyl; cyclohexa-2,4-dienyl; cyclohexa-1,4-dienyl; cyclohexa-
10 2,5-dienyl etc.

saturated and unsaturated bicyclic hydrocarbon rings:

- bicyclo[2.2.0]hexyl; bicyclo[3.2.0]heptyl; bicyclo[3.2.1]octyl; bicyclo[2.2.2]octyl; bicyclo[4.3.0]nonyl (octahydroindanyl); bicyclo[4.4.0]decyl (decahydronaphthalene); bicyclo[2.2.1]heptyl (norbornyl); (bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienyl (norborna-2,5-dienyl);
15 bicyclo[2.2.1]hept-2-enyl (norbornenyl); bicyclo[4.1.0]heptyl (norcaranyl); bicyclo[3.1.1]heptyl (pinanyl) etc.

saturated and unsaturated spirohydrocarbon rings:

spiro[2.5]octyl, spiro[3.3]heptyl, spiro[4.5]dec-2-ene, etc.

- Cycloalkylalkyl denotes the combination of the alkyl and cycloalkyl groups defined
20 hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a cycloalkyl group. The linking of alkyl and cycloalkyl in both groups may be effected by means of any suitable carbon atoms. The sub-groups of alkyl and cycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

- 25 Aryl denotes mono-, bi- or tricyclic carbon rings with at least one aromatic ring. If an aryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon atoms, independently of one another. Aryl itself may be linked to the molecule as substituent via any suitable position of the ring system.



Typical examples include phenyl, naphthyl, indanyl (2,3-dihydroindenyl), 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and fluorenyl.

Arylalkyl denotes the combination of the groups alkyl and aryl as hereinbefore defined, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by an aryl group. The alkyl and aryl may be linked in both groups via any carbon atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and aryl are also included in the combination of the two groups.

Typical examples include benzyl; 1-phenylethyl; 2-phenylethyl; phenylvinyl; phenylallyl etc.

Heteroaryl denotes monocyclic aromatic rings or polycyclic rings with at least one aromatic ring, which, compared with corresponding aryl or cycloalkyl, contain instead of one or more carbon atoms one or more identical or different heteroatoms, selected independently of one another from among nitrogen, sulphur and oxygen, while the resulting group must be chemically stable. If a heteroaryl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heteroaryl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system, both carbon and nitrogen.

Typical examples are listed below.

monocyclic heteroaryls:

furyl; thienyl; pyrrolyl; oxazolyl; thiazolyl; isoxazolyl; isothiazolyl; pyrazolyl; imidazolyl; triazolyl; tetrazolyl; oxadiazolyl; thiadiazolyl; pyridyl; pyrimidyl; pyridazinyl; pyrazinyl; triazinyl; pyridyl-*N*-oxide; pyrrolyl-*N*-oxide; pyrimidinyl-*N*-oxide; pyridazinyl-*N*-oxide; pyrazinyl-*N*-oxide; imidazolyl-*N*-oxide; isoxazolyl-*N*-oxide; oxazolyl-*N*-oxide; thiazolyl-*N*-oxide; oxadiazolyl-*N*-oxide; thiadiazolyl-*N*-oxide; triazolyl-*N*-oxide; tetrazolyl-*N*-oxide etc.

polycyclic heteroaryls:

indolyl; isoindolyl; benzofuryl; benzothienyl; benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzisoxazolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; indazolyl; isoquinolyl; quinolyl;

quinoxaliny; cinnoliny; phthalaziny; quinazoliny; benzotriaziny; indoliziny;
 oxazolopyridyl; imidazopyridyl; naphthyridiny; indoliny; isochromanyl; chromanyl;
 tetrahydroisoquinoliny; isoindoliny; isobenzotetrahydrofury; isobenzotetrahydrothienyl;
 isobenzothienyl; benzoxazolyl; pyridopyridyl; benzotetrahydrofury; benzotetrahydro-
 5 thienyl; puriny; benzodioxolyl; phenoxaziny; phenothiaziny; pteridiny; benzothiazolyl;
 imidazopyridyl; imidazothiazolyl; dihydrobenzisoxaziny; benzisoxaziny; benzoxaziny;
 dihydrobenzisothiaziny; benzopyranyl; benzothiopyranyl; cumariny; isocumariny;
 chromonyl; chromanonyl; tetrahydroquinoliny; dihydroquinoliny; dihydroquinolinonyl;
 dihydroisoquinolinonyl; dihydrocumariny; dihydroisocumariny; isoindolinonyl;
 10 benzodioxanyl; benzoxazolinonyl; quinoliny-*N*-oxide; indolyl-*N*-oxide; indoliny-*N*-oxide;
 isoquinolyl-*N*-oxide; quinazoliny-*N*-oxide; quinoxaliny-*N*-oxide; phthalaziny-*N*-oxide;
 indoliziny-*N*-oxide; indazolyl-*N*-oxide; benzothiazolyl-*N*-oxide; benzimidazolyl-*N*-oxide;
 benzo-thiopyranyl-*S*-oxide and benzothiopyranyl-*S,S*-dioxide etc.

Heteroarylalkyl denotes the combination of the alkyl and heteroaryl groups defined
 15 hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly
 linked to the molecule and is in turn substituted by a heteroaryl group. The linking of the
 alkyl and heteroaryl may be achieved on the alkyl side via any carbon atoms suitable for
 this purpose and on the heteroaryl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this
 purpose. The respective sub-groups of alkyl and heteroaryl are also included in the
 20 combination of the two groups.

By the term heterocycloalkyl are meant groups which are derived from the cycloalkyl as
 hereinbefore defined if in the hydrocarbon rings one or more of the groups $-\text{CH}_2-$ are
 replaced independently of one another by the groups $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ or $-\text{NH}-$ or one or more of
 the groups $=\text{CH}-$ are replaced by the group $=\text{N}-$, while not more than five heteroatoms
 25 may be present in total, there must be at least one carbon atom between two oxygen atoms
 and between two sulphur atoms or between one oxygen and one sulphur atom and the
 group as a whole must be chemically stable. Heteroatoms may simultaneously be present
 in all the possible oxidation stages (sulphur $\rightarrow$ sulphoxide $-\text{SO}-$, sulphone $-\text{SO}_2-$; nitrogen
 $\rightarrow$ *N*-oxide). It is immediately apparent from the indirect definition/derivation from
 30 cycloalkyl that heterocycloalkyl is made up of the sub-groups monocyclic hetero-rings,

bicyclic hetero-rings and spirohetero-rings, while each sub-group can also be further subdivided into saturated and unsaturated (heterocycloalkenyl). The term unsaturated means that in the ring system in question there is at least one double bond, but no aromatic system is formed. In bicyclic hetero-rings two rings are linked such that they have at least two atoms in common. In spirohetero-rings one carbon atom (spiroatom) is shared by two rings. If a heterocycloalkyl is substituted, the substitution may be mono- or polysubstitution in each case, at all the hydrogen-carrying carbon and/or nitrogen atoms, independently of one another. Heterocycloalkyl itself as substituent may be linked to the molecule via any suitable position of the ring system.

Typical examples of individual sub-groups are listed below.

monocyclic heterorings (saturated and unsaturated):

tetrahydrofuryl; pyrrolidinyl; pyrrolinyl; imidazolidinyl; thiazolidinyl; imidazolinyll; pyrazolidinyl; pyrazolinyl; piperidinyl; piperazinyl; oxiranyl; aziridinyl; azetidinyll; 1,4-dioxanyl; azepanyl; diazepanyl; morpholinyl; thiomorpholinyl; homomorpholinyl; homopiperidinyl; homopiperazinyl; homothiomorpholinyl; thiomorpholinyl-S-oxide; thiomorpholinyl-S,S-dioxide; 1,3-dioxolanyl; tetrahydropyranyl; tetrahydrothiopyranyl; [1,4]-oxazepanyl; tetrahydrothienyl; homothiomorpholinyl-S,S-dioxide; oxazolidinonyll; dihydropyrazolyl; dihydropyrrolyl; dihydropyrazinyl; dihydropyridyl; dihydro-pyrimidinyl; dihydrofuryl; dihydropyranyl; tetrahydrothienyl-S-oxide; tetrahydrothienyl-S,S-dioxide; homothiomorpholinyl-S-oxide; 2,3-dihydroazet; 2H-pyrrolyl; 4H-pyranyl; 1,4-dihydropyridinyl etc.

bicyclic heterorings (saturated and unsaturated):

8-azabicyclo[3.2.1]octyl; 8-azabicyclo[5.1.0]octyl; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptyl; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptyl; 1-aza-bicyclo[2.2.2]octyl; 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octyl; 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonyl; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonyl; hexahydro-furo[3,2-b]furyl; etc.

spiro-heterorings (saturated and unsaturated):

1,4-dioxa-spiro[4.5]decyl; 1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5]decyl; and 2,6-diaza-spiro[3.3]heptyl; 2,7-diaza-spiro[4.4]nonyl; 2,6-diaza-spiro[3.4]octyl; 3,9-diaza-spiro[5.5]undecyl; 2,8-diaza-spiro[4.5]decyl etc.

Heterocycloalkylalkyl denotes the combination of the alkyl and heterocycloalkyl groups defined hereinbefore, in each case in their broadest sense. The alkyl group as substituent is directly linked to the molecule and is in turn substituted by a heterocycloalkyl group. The linking of the alkyl and heterocycloalkyl may be achieved on the alkyl side via any carbon
5 atoms suitable for this purpose and on the heterocycloalkyl side by any carbon or nitrogen atoms suitable for this purpose. The respective sub-groups of alkyl and heterocycloalkyl are also included in the combination of the two groups.

By the term "suitable substituent" is meant a substituent which on the one hand is suitable by virtue of its valency and on the other hand leads to a system which is chemically stable.

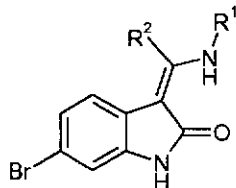
10 By "prodrug" is meant an active substance in the form of its precursor metabolite. A distinction may be made between partly multi-part carrier-prodrug systems and biotransformation systems. The latter contain the active active substance in a form that requires chemical or biological metabolisation. The skilled man will be familiar with prodrug systems of this kind (Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in
15 penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2nd Edition) (2006).51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4th Edition) (2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108.110-113).

20 A suitable prodrug contains for example a substance of the general formulae which is linked via an enzymatically cleavable linker (e.g. carbamate, phosphate, N-glycoside or a disulphide group to a dissolution-improving substance (e.g. tetraethyleneglycol, saccharide, amino acids). Carrier-prodrug systems contain the active substance as such, bound to a masking group which can be cleaved by the simplest possible controllable
25 mechanism. The function of masking groups according to the invention in the compounds according to the invention is to neutralise the charge for improving cell uptake. If the compounds according to the invention are used with a masking group, these may also additionally influence other pharmacological parameters, such as for example oral bioavailability, tissue distribution, pharmacokinetics and stability against non-specific
30 phosphatases. The delayed release of the active substance may also involve a sustained-

release effect. In addition, modified metabolism may occur, thus resulting in a higher efficiency of the active substance or organic specificity. In the case of a prodrug formulation, the masking group or a linker that binds the masking group to the active substance is selected such that the prodrug is sufficiently hydrophilic to be dissolved in the blood serum, has sufficient chemical and enzymatic stability to reach the activity site and is also sufficiently hydrophilic to ensure that it is suitable for diffusion-controlled membrane transport. Furthermore, it should allow chemically or enzymatically induced release of the active substance within a reasonable period and, it goes without saying, the auxiliary components released should be non-toxic. Within the scope of the invention, however, the compound without a mask or linker, and a mask, may be regarded as a prodrug which first of all has to be prepared in the cell from the ingested compound by enzymatic and biochemical processes.

1. Preparation of the intermediates and components

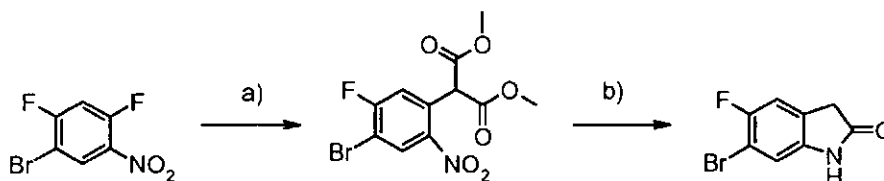
1.1. Indolinone intermediates



All the indolinone intermediate compounds that are not explicitly described are prepared using components obtained commercially or known from the literature using standard methods of synthesis or analogously to the methods described in WO 2007/122219 and PCT/EP2008057149 starting from 6-bromoindolinone, the preparation of which is described in WO2004009547.

1.2. Other intermediate compounds

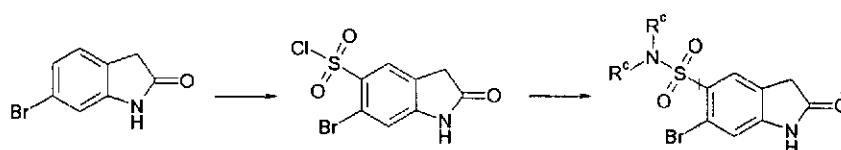
1.2.1. 5-fluoro-6-bromo-indolinone



- a) 1-Bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenzene (2 g) is combined with 30 mL dioxane and 1.1 mL dimethylmalonate. While cooling by means of an ice bath, 0.8 g of a 60 % sodium hydride suspension in mineral oil is added batchwise. Then the mixture is stirred at RT until the reaction is complete. The reaction mixture is combined with 5 mL saturated NH_4Cl solution and extracted repeatedly with DCM. The combined organic phases are dried, filtered and freed from the volatile constituents in vacuo. The crude product is further used directly.
- b) The crude product obtained is combined with 700 mg LiCl, 150 μL water and 50 mL DMSO and stirred for 3 h at 100°C . Then the reaction mixture is cooled to RT, combined with saturated saline solution and extracted repeatedly with EtOAc. The combined organic phases are dried, filtered and freed from the volatile constituents in vacuo. 20 mL acetic acid and 2 g iron powder are added to the remaining mixture which is then heated to 100°C until 5-fluoro-6-bromo-indolinone has formed. The reaction mixture is freed from the volatile constituents, combined with EtOAc, filtered and the product is isolated by normal phase chromatography.

1.2.2. 5- SO_2 -substituted indolinones

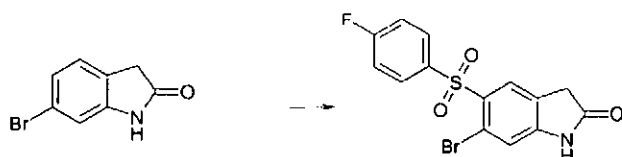
General method for 5-amino-sulphonyl compounds



- Chlorosulphonic acid (30 mL) is taken, cooled to 0°C and combined with 8 g of 6-bromoindolinone with vigorous stirring. The ice bath is removed and the mixture is stirred for a further 16 h at RT. The reaction mixture is slowly poured onto ice with vigorous stirring, the precipitate formed is filtered off and dried in the vacuum dryer. 6-Bromindolinone-5-sulphonyl chloride is obtained as crude product, which is further used directly.
- The corresponding amine (1.62 mmol) is placed in 2 mL ACN together with 2 eq. iPr_2NEt . A mixture of 500 mg of 6-bromindolinone-5-sulphonyl chloride and 2 mL ACN is slowly added thereto with stirring. Once the reaction has ended the reaction mixture is extracted with water and several times with DCM. The combined organic phases are dried

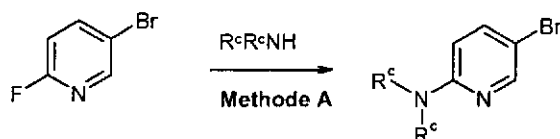
and freed from the volatile constituents in vacuo. The crude product obtained may be further used directly.

a) 6-bromo-5-(4-fluorophenylsulphonyl)-indolinone



- 5 4-fluoro-benzolsulphonyl chloride (3.76 g) and aluminium chloride (10 g) are mixed with 40 mL of 1,2-dichloroethane and stirred for 1 h at RT. Then 4 g 6-bromoindolinone are added and the mixture is stirred for 5 h at 55°C. The reaction mixture is combined with water and EtOAc. The organic phase is separated off and the product is obtained by RP chromatography.

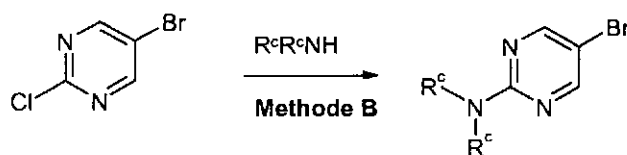
10 **1.2.3. (5-Bromopyridin-2-yl)alkylamines**



Method A) 5-Bromopyridin-2-yl)methylamines

- 2-fluoro-5-bromopyridine (2.00 g, 11.37 mmol), methylamine-hydrochloride (1.92 g, 28.40 mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (2.14 mL, 12.50 mmol) in NMP (10 mL) are stirred for 40 min in a microwave reactor at 140°C. The crude mixture is purified by normal phase chromatography. Yield: 1.33 g (63 %).

1.2.4. (5-Bromopyrimidin-2-yl)alkylamines



Method B) 5-Bromopyrimidin-2-yl)methylamine

- 5-bromo-2-chloropyrimidine (2.00 g, 10.34 mmol), methylamine (41 % in water, 2.00 mL, 23.78 mmol) and potassium carbonate (1.43 g, 10.34 mmol) in *tert*-butanol (4 mL)/THF (4 mL) are stirred for 15 min at 150°C in a microwave reactor. The crude mixture is

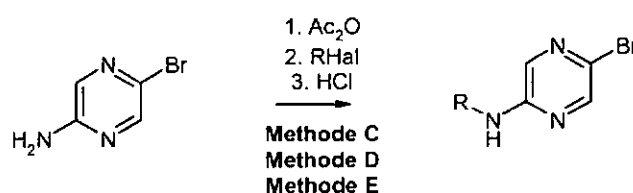
diluted with DCM, the organic phase is washed with semi-saturated potassium carbonate solution and water, dried, filtered and evaporated down. Yield: 1.90 g (98 %).

In the preparation of analogous components, depending on the amine chosen, it may be necessary to increase the reaction temperature or the reaction time or to add further amine to complete the reaction.

No.	Product	Amine	Yield [%]
Z1			98
Z2			96
Z3			98
Z4			97
Z5			97
Z6			98
Z7			quant.

No.	Product	Amine	Yield [%]
Z8			quant.

1.2.5. (5-Bromopyrazin-2-yl)alkylamine



Method C) *N*-(5-Bromopyrazin-2-yl)acetamide

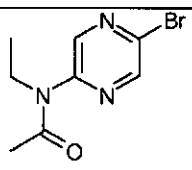
2-Amino-5-bromopyrazine (500 mg, 2.87 mmol) is stirred in acetic anhydride (5 mL) for 12 h at RT. The resulting solid is filtered off, digested with toluene and dried.

Yield: 540 mg (98 %).

Method D) *N*-(5-Bromopyrazin-2-yl)-*N*-alkylacetamide

N-(5-Bromopyrazin-2-yl)acetamide is stirred with 6 – 8 eq. alkylhalide and 1.5 - 3 eq. potassium carbonate in ACN (1 mL/ 100 mL educt) in a microwave reactor for 20 min at 130°C. The reaction mixture is divided between DCM and water, the organic phase is washed with water, dried, filtered and evaporated down.

No.	Product	Alkylhalide	Yield [%]
Z9			85
Z10			quant.

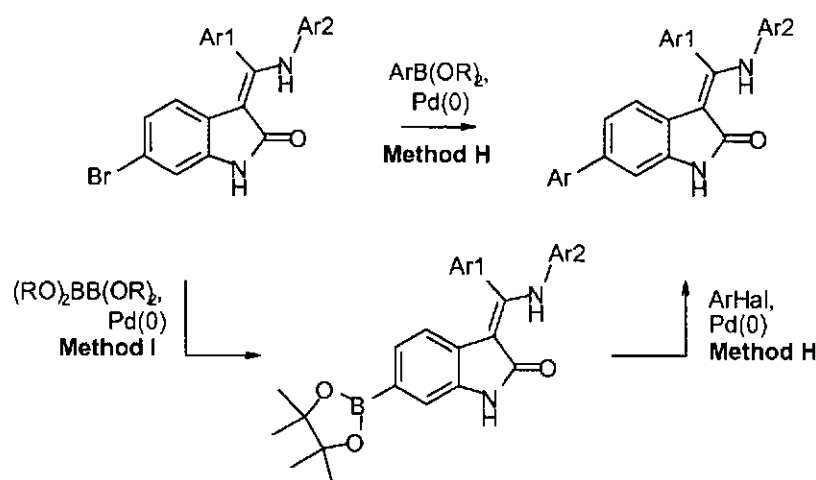
No.	Product	Alkylhalide	Yield [%]
Z11			quant.

Method E) (5-Bromopyrazin-2-yl)alkylamine

N-(5-Bromopyrazin-2-yl)-*N*-alkylacetamide (120 mg) is stirred in water (200 μ L)/conc. HCl (200 μ L)/isopropanol (100 μ L) in a microwave reactor for 10 min at 85°C. The reaction mixture is used directly in the next step without further purification.

5 **1.3. Other intermediate compounds****1.3.1. Propynoic acid amides**

The propynoic acid amides used are prepared analogously to the synthesis of propynoic acid -*N*-methylamide known from the literature (e.g. Journal of Organic Chemistry 1998, 63(15), 5050-5058) or analogously to the synthesis of propynoic acid¹-*N*-phenylamide
10 known from the literature (e.g. Synthetic Communications 1993, 23(14), 2003-2010).

2. Preparation of the end compounds**2.1. Variation of the aryl substituent**

Method H) Reaction of 6-bromoindolinone derivatives with arylboric acids or arylboric
15 acid esters

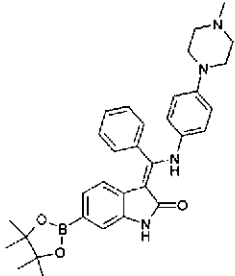
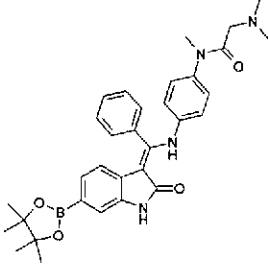
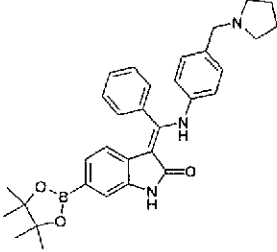
6-Bromoindolinone, arylboric acid or arylboric acid ester (1.1 eq.) and tetrakis tri-phenylphosphine palladium (0.01 – 0.03 eq.) are stirred in MeOH (2 mL/1 mmol educt)/

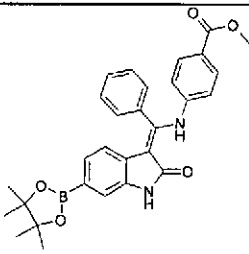
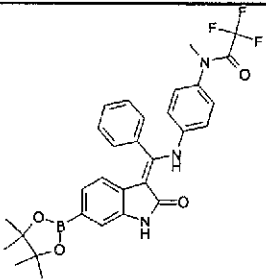
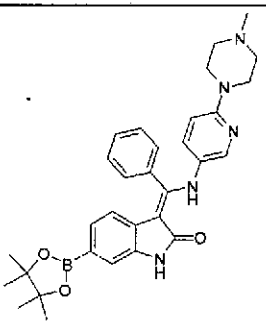
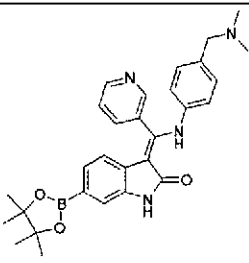
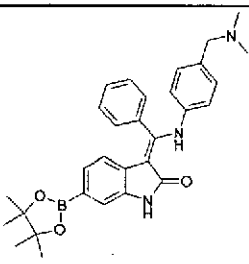
20

dioxane (2 mL/1 mmol educt)/2 M potassium carbonate solution (1 mL/1 mmol educt) in a microwave reactor for 10 min at 120°C. The reaction mixture is acidified with trifluoroacetic acid, filtered and purified by preparative RP-HPLC/MS.

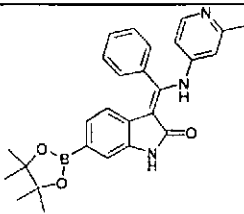
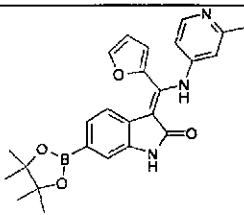
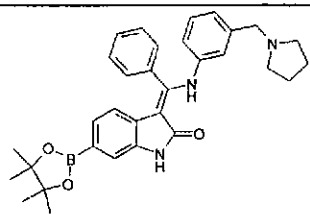
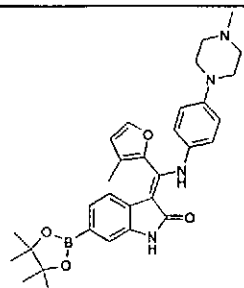
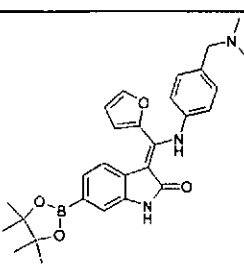
Method I) Preparation of 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolinones

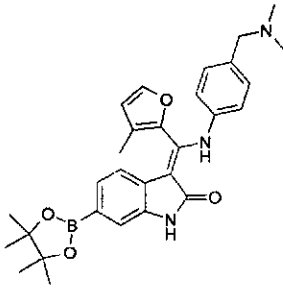
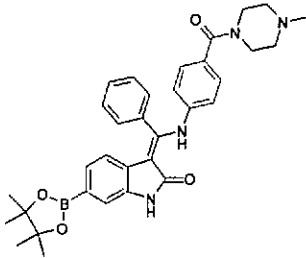
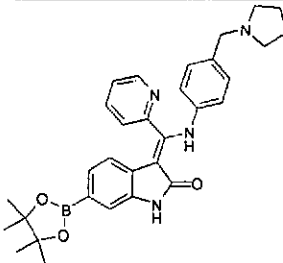
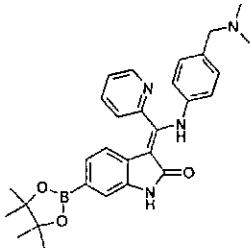
- 5 6-Bromoindolinone, bis(pinacolato)diboron (1.1 eq.), potassium acetate (2.0 eq.) and PdCl₂dppf*CH₂Cl₂ (0.02 – 0.03 eq.) are stirred in a mixture of anhydrous dioxane (5 mL/1 g educt) and anhydrous MeOH (5 mL/1 g educt) in a microwave reactor for 20 min at 100°C. The reaction mixture is divided between DCM and water, the organic phase is washed with water, dried, filtered and evaporated down. The crude product is optionally
- 10 purified by chromatography or by crystallisation.

No.	Product	Yield[%]
1		60
2		44
3		42

No.	Product	Yield[%]
4		75
5		75
6		62
7		33
8		38

31

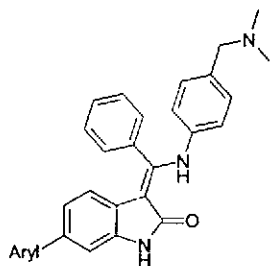
No.	Product	Yield[%]
9		88
10		26
11		84
12		96
13		69

No.	Product	Yield[%]
14		95
15		86
16		86
17		59

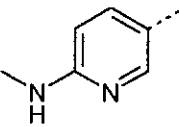
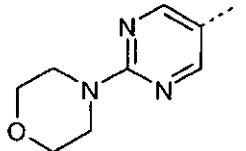
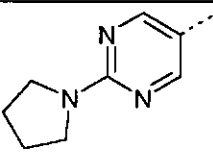
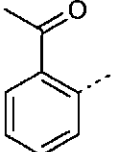
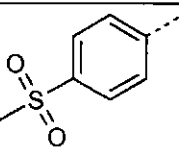
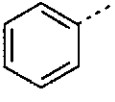
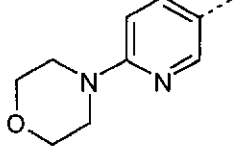
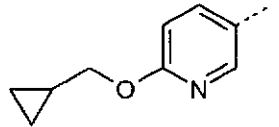
The reaction of indolinone-6-boric acids or -boric acid esters with arylhalides is carried out according to method H.

32

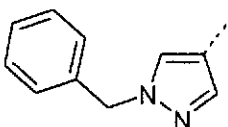
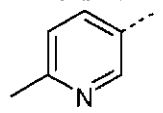
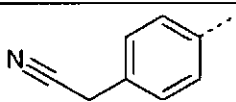
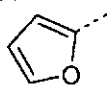
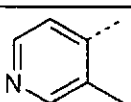
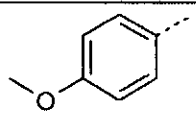
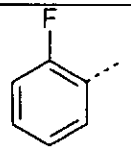
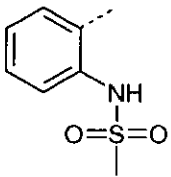
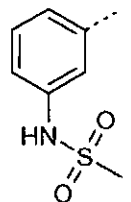
Examples 1 - 73

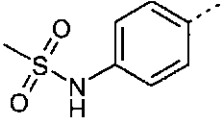
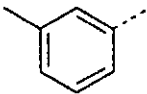
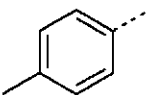
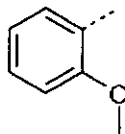
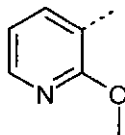
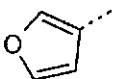
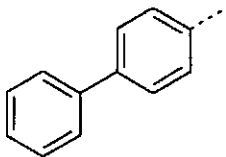
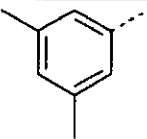
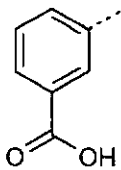


No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nm]	% control (1 μM)
1		2.18	491	298	15.25
2		2.25	517	296	12.64
3		2.38	443 (fragment)	392, 288	16.8
4		2.57	415 (fragment)	386, 285	77.46
5		2.26	490	398, 295	7.08
6		2.35	490	398, 297	11.43
7		2.30	420 (fragment)	390, 289	42.8

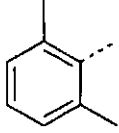
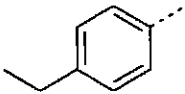
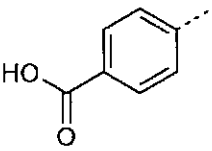
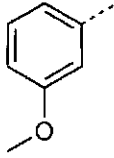
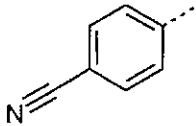
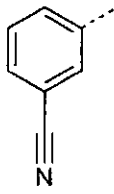
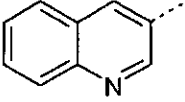
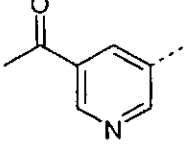
No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nm]	% control (1 μM)
8		2.16	476	397, 294	15.61
9		2.28	488 (fragment)	395, 294	26.58
10		2.34	517	398, 295	10.57
11		2.35	443 (fragment)	390, 286	56.91
12		2.21	524	397, 311	40.01
13		2.49	401 (fragment)	392, 291	49.17
14		2.28	532	398, 295	20.69
15		2.58	517	391, 288	21.97

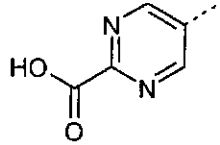
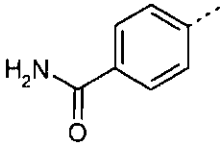
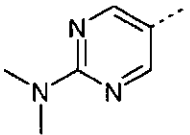
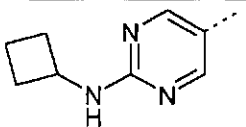
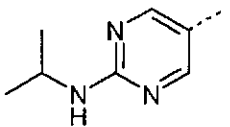
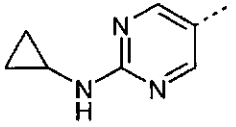
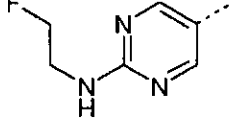
33

No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
16		2.34	481 (fragment)	396, 288	8.46
17		2.20	461	390, 292	21.07
18		2.35	440 (fragment)	393, 293	16.62
19		2.38	391 (fragment)	297	30.33
20		2.16	461	388, 287	107.39
21		2.46	431 (fragment)	393, 288	33.5
22		2.49	419 (fragment)	389, 289	32.31
23		2.23	539	385, 287	70.61
24		2.19	494 (fragment)	392, 293	31.36

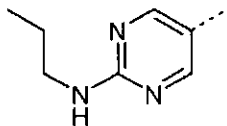
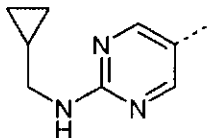
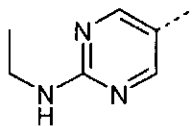
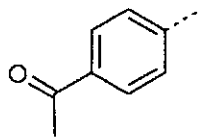
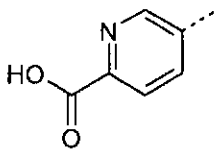
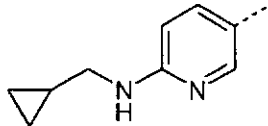
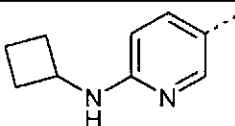
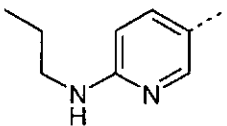
No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
25		2.15	494 (fragment)	394, 293	16.26
26		2.57	415 (fragment)	392, 291	37.62
27		2.59	415 (fragment)	393, 290	24.45
28		2.46	431 (fragment)	389, 288	71.9
29		2.33	432 (fragment)	390, 291	72.13
30		2.34	434 [M-H] ⁻	394, 289	60.44
31		2.78	477 (fragment)	397, 291	12.58
32		2.68	429 (fragment)	392, 291	30.56
33		1.75	445 (fragment)	392, 291	92.47

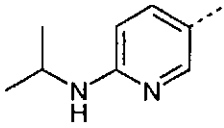
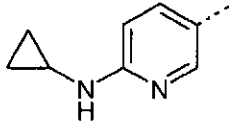
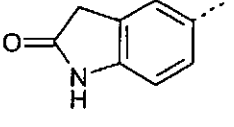
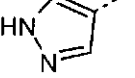
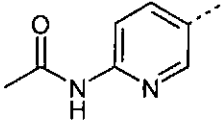
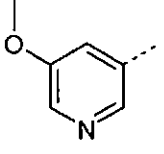
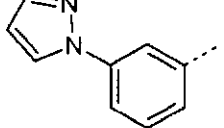
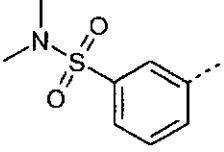
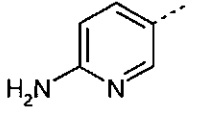
34

No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
34		2.63	429 (fragment)	384, 283	112.25
35		2.69	429 (fragment)	392, 291	33.51
36		1.70	445 (fragment)	394, 299	106.21
37		2.47	431 (fragment)	392, 292	31.08
38		2.41	426 (fragment)	399, 320	94.38
39		2.41	471	391, 292	30.85
40		2.36	497	396, 275	34.69
41		2.11	489	393, 289	13.47

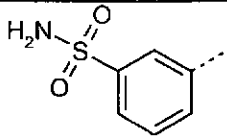
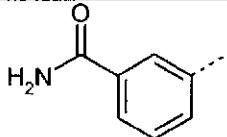
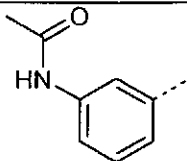
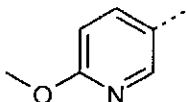
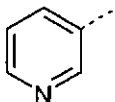
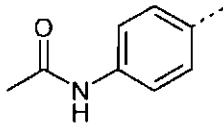
No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
42		1.59	492	396	139.39
43		2.01	489	395, 305	102.27
44		2.32	491	396, 294	27.95
45		2.36	517	394, 290	1.76
46		2.32	505	394, 292	2.13
47		2.25	527	393, 290	1.59
48		2.17	503	395, 291	3.44
49		2.17	507 [M-H]	395, 291	3.64

33

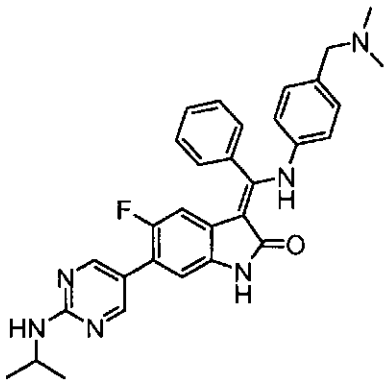
No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
50		2.31	505	395, 292	2.79
51		2.34	517	395, 292	3.84
52		2.20	491	395, 292	2.78
53		2.34	443 (fragment)	399	54.29
54		1.64	491	397	156.55
55		2.37	516	398, 294, 248	5.91
56		2.42	516	396, 294, 248	5.45
57		2.38	504	398, 292, 248	5.74

No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nm]	% control (1 μM)
58		2.37	504	396, 294, 250	8.01
59		2.32	502	396, 294	9.19
60		2.06	501	395, 293	26.3
61		1.96	436	395, 287	14.06
62		2.11	504	393, 297	1.96
63		2.17	477	392, 292	11.02
64		2.43	512	392, 292	13.44
65		2.38	553	390, 291	27.56
66		2.02	462	395, 291	18.27

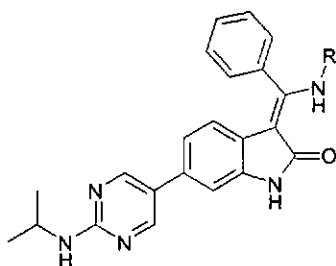
36

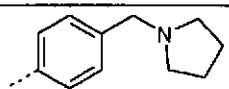
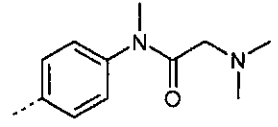
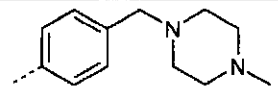
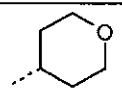
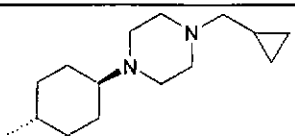
No.	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
67		2.11	525	392, 291	5.48
68		2.06	489	392, 291	18.15
69		2.16	503	392, 292	17.17
70		2.34	477	392, 288	17.26
71		2.12	447	391, 293	24.52
72		2.13	503	393, 296	3.37

The following compound is obtained analogously to the synthesis of Example 46 starting from 5-fluoro-6-bromoindolinone.

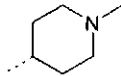
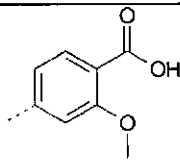
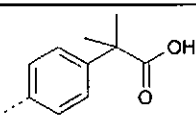
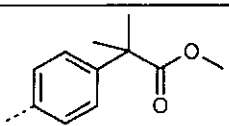
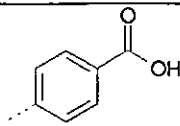
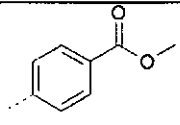
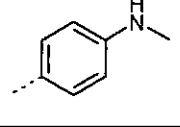
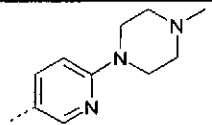
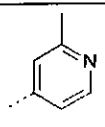
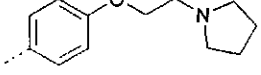
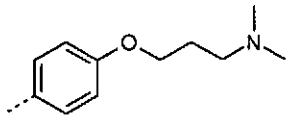
No.	Structure	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV _{max} [nM]	% control (1 μ M)
73		2.30	523	395	5.59

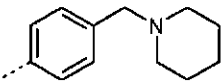
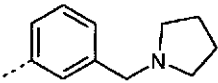
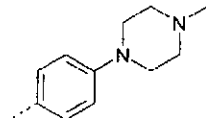
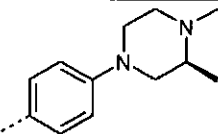
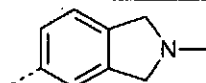
Examples 74 - 94



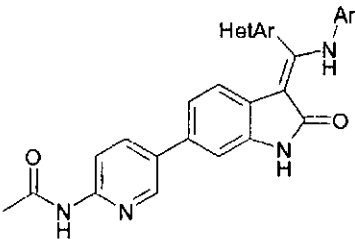
No.	R	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV _{max} [nM]	% control (1 μ M)
74		2.46	530 [M-H]	396, 290	2.73
75		2.01	562	396, 291	1.74
76		2.19	460 (fragment)	396, 291	1.96
77		2.1	456	368, 288	96.23
78		2.27	592	368, 288	111.03

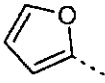
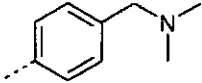
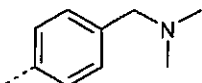
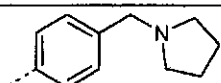
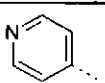
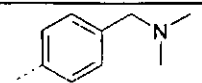


No.	R	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
79		2.21	469	368, 288	103.04
80		1.42	522	399, 292, 246	2.32
81		1.62	534	395, 291	1.26
82		2.47	548	395, 291	5.13
83		1.44	492	398, 292	1.04
84		2.38	506	292	65.23
85		2.26	477	395, 291	50.33
86		2.13	547	392, 290	16.81
87		2.13	463	292	2.67
88		2.40	561	390, 291	3.13
89		2.39	549	390, 290, 244	5.97

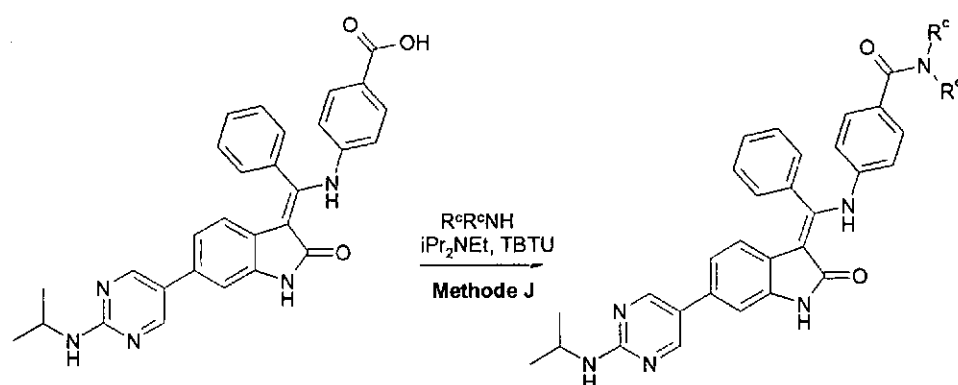
No.	R	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
90		2.56	545	395, 291	3.77
91		2.40	531	392, 292	9.48
92		1.94	546.3	291	3.85
93		1.98	560.3	291	2.92
94		1.88	503	393, 290	5.83

Examples 95 - 98



No.	HetAr	Aryl	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
95			2.03	494	293	2.27
96			2.06	508	296	4.28
97			1.97	531	395, 296	5.77
98			1.80	505	393, 301	10.92

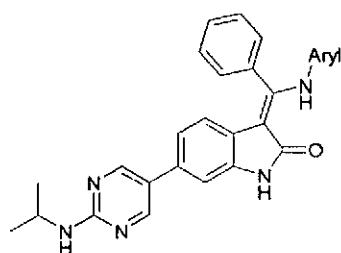
2.2. Amide syntheses



Method J) Reaction of carboxylic acids to form carboxamides

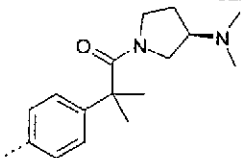
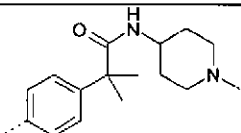
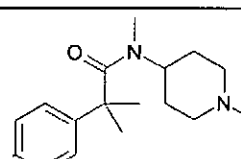
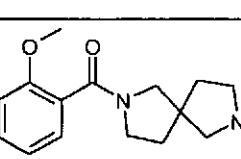
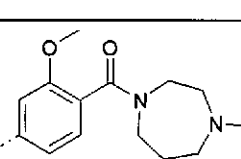
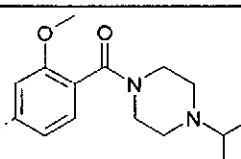
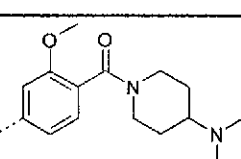
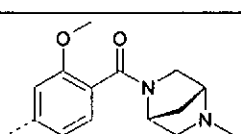
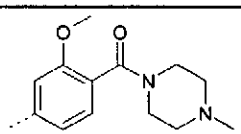
Triethylamine (3.0 equivalents) is added to a solution of the carboxylic acid and TBTU (1.3 equivalents) in anhydrous DMSO or NMP (5 – 7 μ L/1 mg carboxylic acid) and stirred for 15 min at RT. The amine (1.5 equivalents) is added and stirred for 1 h at RT. The reaction mixture is acidified with trifluoroacetic acid, filtered and purified by preparative RP-HPLC/MS.

Examples 99 - 140

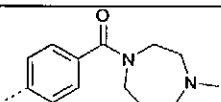
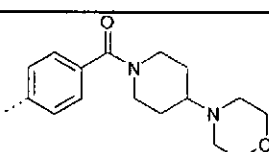
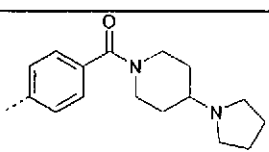
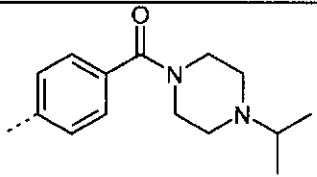
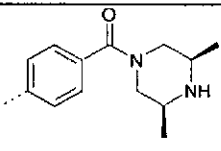
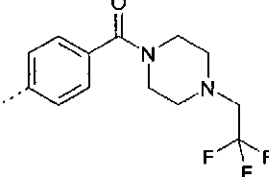
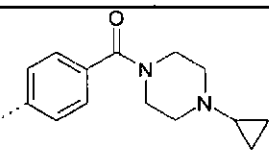
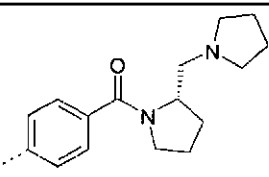
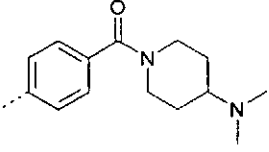


10

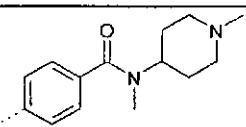
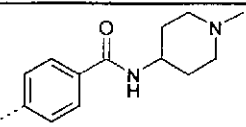
No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV _{max} [nm]	% control (1 μ M)
99		2.14	616	394, 292, 246	4.64
100		2.20	630	396, 292, 246	3.36

No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nm]	% control (1 μ M)
101		2.20	630	394, 292, 246	3.62
102		2.22	630	396, 290, 244	2.07
103		2.26	644	397, 292	3.84
104		2.23	658	399, 292	1.71
105		2.07	618	399, 292	1.57
106		2.22	632	399, 292	2.94
107		2.14	632	399, 291	1.66
108		2.00	616	399, 292	1.45
109		2.06	604	399, 292	2.08

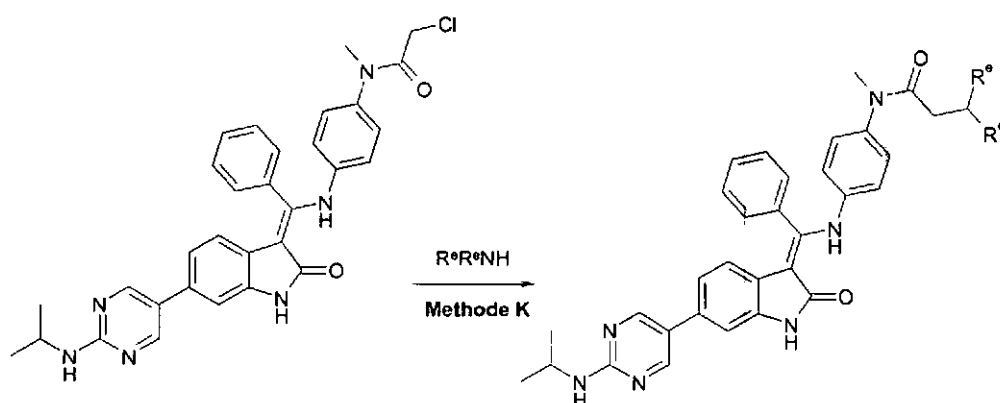
No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nM]	% control (1 μM)
110		2.07	618	399, 292	1.54
111		2.11	606	399, 292	2.35
112		2.09	632	399, 291	1.7
113		1.16	588	399, 291	4.25
114		2.47	616	399, 291	7.11
115		1.99	574	398, 292	3.25
116		2.13	614	399, 291	3.16
117		2.22	628	398, 291	3.03
118		2.24	614	399, 292	4.44
119		2.26	614	399, 292	3.54

No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nm]	% control (1 μ M)
120		2.06	588	399, 292	2.75
121		2.06	644	399, 292	3.31
122		2.25	628	399, 292	4
123		2.21	602	399, 292	2.69
124		2.05	588	399, 292	3.38
125		2.34	642	399, 291	8.83
126		2.24	600	399, 292	5.84
127		2.33	628	399, 292	4.67
128		2.11	602	399, 292	4.34

No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nm]	% control (1 μM)
129		2.06	644	292	4.55
130		2.33	628	398, 292	1.43
131		1.99	586	399, 293	5.48
132		1.95	560	399, 292	0.52
133		2.00	574	397, 293	0.55
134		2.10	562	399, 292	1.43
135		2.05	574	399, 291	0.77
136		2.07	588	399, 292	0.48
137		2.08	588	399, 292	0.67
138		2.10	576	398, 292	0.68

No.	Aryl	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UV_{max} [nm]	% control (1 μM)
139		2.11	602	399, 291	0.88
140		2.13	588	399, 292	2.26

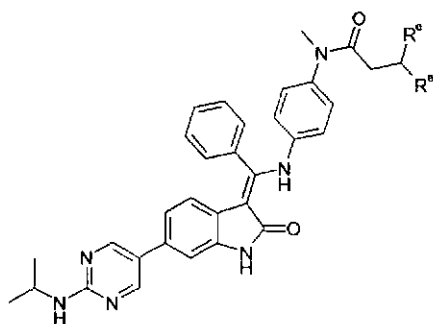
2.3. Synthesis of aminoacetamide derivatives



Method K) Nucleophilic substitution

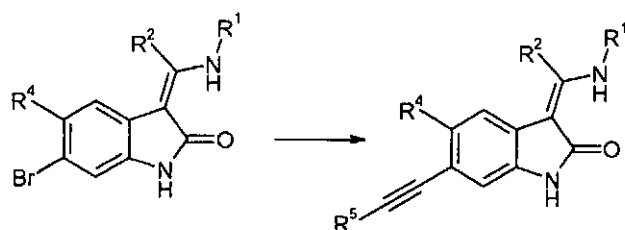
A mixture of the indolinone component, the amine (1.5 eq.), triethylamine (5 eq.) and potassium iodide (0.1 eq.) in NMP (5 mL/g indolinone) is stirred for 6 min at 150°C in a microwave reactor. The reaction mixture is acidified with trifluoroacetic acid, filtered and purified by preparative RP-HPLC/MS.

Examples 141 - 150



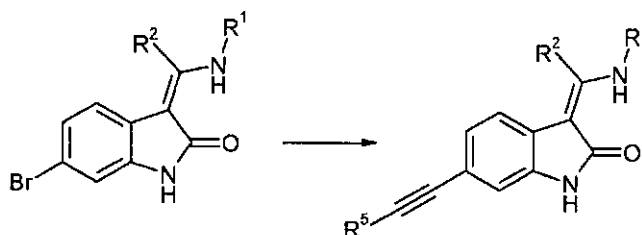
No.	NR ^e R ^c	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]	% control (1 μM)
141		2.21	588	396, 292	0.98
142		2.06	617	396, 291	1.66
143		2.06	617	394, 292	2.34
144		2.15	574	396, 291	0.94
145		2.18	631	398, 292	1.71
146		2.08	604	396, 291	0.99
147		2.26	590	395, 291	0.81
148		2.04	603	396, 291	2
149		2.17	576	396, 292	1.15
150		2.13	631	397, 292	1.45

2.4. Synthesis of Examples 151 - 158 – General method



The correspondingly substituted 6-bromoindolinone (92 μmol) is combined under argon with the corresponding alkyne (360 μmol), CuI (18 μmol), 0.5 mL NMP or DMSO, 93 μL triethylamine and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9 μmol). The mixture is heated to 80 – 100°C and stirred for 1 - 12 h until the desired product has formed. The product is isolated by RP chromatography.

2.5. Synthesis of Examples 159 - 177 – General method



The correspondingly substituted 6-bromoindolinone (134 μmol) is combined under argon with *tert*-butyldiphenylphosphine (27 μmol), 1,1,3,3-tetramethylguanidine (202 μmol), 600 μL NMP and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (13 μmol). The reaction mixture is heated to 85°C and after a few minutes a mixture of 403 μmol of the corresponding alkyne, 300 μL NMP and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (404 μmol) is slowly added dropwise. The mixture is stirred until product has formed, cooled to RT, diluted with ACN and neutralised with 1 N HCl. The volatile constituents are removed and the product is isolated by RP chromatography.

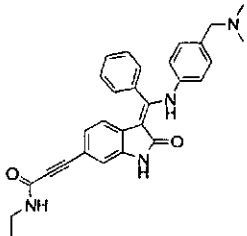
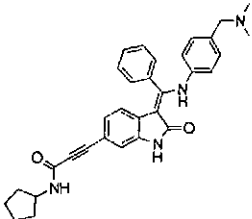
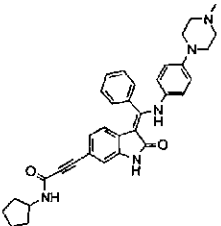
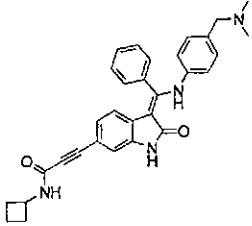
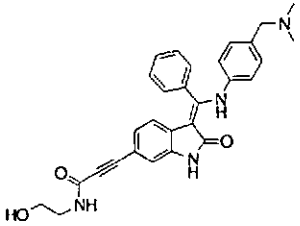
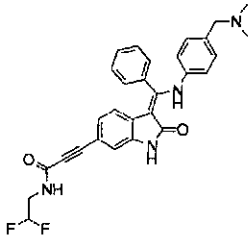
42

Examples 151 - 177

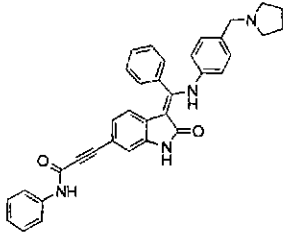
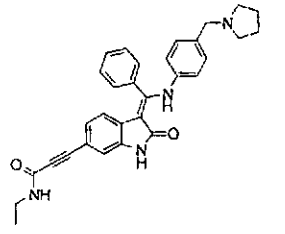
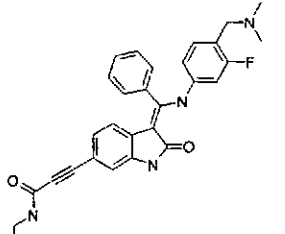
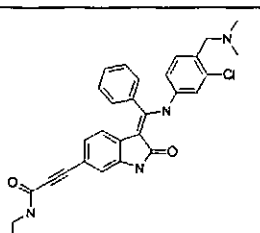
No.	Structure	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UVmax [nm]	% control (1 μM)
151		2.12	609	401	1.89
152		2.06	661	401	4.33
153		2.13	535	387	1.2
154		2.18	[M-H] ⁻ 699	405	2.62
155		2.27	509	390	8.61

No.	Structure	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% control (1 μM)
156		2.13	675	402	3.02
157		2.17	538	390	1.98
158		2.06	469	396	7.53
159		1.86	477	396	2.07
160		1.78	506	402	1.39
161		2.08	513		1.69

13

No.	Structure	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UVmax [nm]	% control (1 μM)
162		1.82	465	396	1.65
163		2.03	505	398	2.08
164		1.96	546	402	3.17
165		1.96	491	397	2.4
166		1.65	481	396	1.93
167		1.89	501	398	2.96

No.	Structure	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% control (1 μM)
168		2.06	527	398	1.85
169		1.98	509	398	1.71
170		2.26	557	401	1.39
171		1.71	495	396	3.39
172		1.84	521	396	3.21
173		2.37	$[M-H]^-$ 571	402	3.68

No.	Structure	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nm]	% control (1 μM)
174		2.23	[M-H] ⁻ 537	400	2.67
175		1.73	491	396	3.04
176		1.99	483	398	1.65
177		2.11	499/501	398	1.83

3. Abbreviations used

ACN	acetonitrile
eq.	equivalent(s)
DCM	dichloromethane
DMSO	dimethylsulphoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EtOAc	ethyl acetate
iPr ₂ NEt	diisopropylethylamine (Hünig base)
h	hour(s)

HCl	hydrochloric acid
HPLC	high performance liquid chromatography
conc.	concentrated
iPrOH	isopropanol
M	molar
MeOH	methanol
min	minute(s)
mL	millilitre(s)
MS	mass spectrometry
N	normal
NMP	N-methylpyrrolidinone
RP	Reversed phase
RT	room temperature
TBTU	<i>O</i> -benztriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate
tert	tertiary
THF	tetrahydrofuran
t_{Ret}	retention time

4. HPLC Analysis

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: 1100 Series LC/MSD (API-ES +/- 3000V, Quadrupol, G1946D)

MSD Signal Settings: Scan pos 120-900, Scan neg 120-900

- 5 Column: Phenomenex; Part No.00M-4439-BO-CE; Gemini 3 μ C18 110Å; 20 x 2.0mm column

Eluant:

A: 5 mM NH_4HCO_3 / 20 mM NH_3 (pH=9.5)

B: acetonitrile HPLC grade

- 10 Detection :

Signal: UV 254 nm (bandwidth 1, reference off)

Spectrum: range: 250-400 nm; step: 1nm

Peak width < 0.01min (0.1s)

Injection: 10 μ L standard injection

Method: LCMSBAS1

flow: 1.0 mL/min

column temp.: 40°C

	pump gradient:	0.0 - 2.5 min	5 % -> 95 % solvent B
5		2.5 - 2.8 min	95 % solvent B
		2.8 - 3.1 min	95 % -> 5 % solvent B

Compounds that elute with the injection peak are given the retention time $t_{Ret.} = 0.0$ min.

The Examples describe the biological activity of the compounds according to the invention without restricting the invention to these Examples.

Example Aurora-B Kinase Assay

A radioactive enzyme inhibition assay was developed using E.coli-expressed recombinant *Xenopus laevis* Aurora B wild-type protein equipped at the N-terminal position with a GST tag (amino acids 60-361) in a complex with *Xenopus laevis* INCENP (amino acids 790-847), which is obtained from bacteria and purified. In equivalent manner a *Xenopus laevis* Aurora B mutant (G96V) in a complex with *Xenopus laevis* INCENP⁷⁹⁰⁻⁸⁴⁷ may also be used.

Expression and purification

The coding sequence for Aurora-B⁶⁰⁻³⁶¹ from *Xenopus laevis* is cloned into a modified version of pGEX-6T (Amersham Biotech) via BamHI and SalI cutting sites. The vector contains two cloning cassettes which are separated by a ribosomal binding site, allowing bi-cistronic expression. In this configuration *Xenopus laevis* Aurora B is expressed by the first cassette, and the *Xenopus laevis* INCENP⁷⁹⁰⁻⁸⁴⁷ is expressed by the second cassette. The resulting vector is pAUB-IN⁸⁴⁷.

First of all the E.coli strain BL21 (DE3) is co-transformed with pUBS520 helper plasmid and pAUB-IN⁸⁴⁷, after which protein expression is induced using 0.3 mM IPTG at an OD₆₀₀ of 0.45-0.7. The expression is then continued for approx. 12-16 h at 23-25°C with agitation.

The bacteria are then removed by centrifuging and the pellet is lysed in lysis buffer (50 mM Tris/Cl pH 7.6, 300 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 5 % glycerol, Roche

Complete Protease Inhibitor tablets) using ultrasound, using 20-30 mL lysis buffer per litre of E.coli culture. The lysed material is freed from debris by centrifugation (12000 rpm, 45-60 min, JA20 rotor). The supernatant is incubated with 300 μ L of equilibrated GST Sepharose Fast Flow (Amersham Biosciences) per litre of E.coli culture for 4-5 h at 4°C.

5 Then the column material is washed with 30 volumes of lysis buffer and then equilibrated with 30 volumes of cleavage buffer (50 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA). To cleave the GST tag from Aurora B, 10 units of Prescission Protease (Amersham Biosciences) are used per milligram of substrate and the mixture is incubated for 16 h at 4°C. The supernatant which contains the cleavage product is loaded onto a

10 6 mL Resource Q column (Amersham Biosciences) equilibrated with ion exchange buffer (50 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA). The Aurora B/INCENP complex is caught as it flows through, then concentrated and loaded onto a Superdex 200 size exclusion chromatography (SEC) column equilibrated with SEC buffer (10 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA). Fractions which

15 contain the AuroraB /INCENP complex are collected and concentrated using Vivaspinn concentrators (molecular weight exclusion 3000-5000 Da) to a final concentration of 12 mg/mL. Aliquots (e.g. 240 ng/ μ L) for kinase assays are transferred from this stock solution into freezing buffer (50 mM Tris/Cl pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 0.03% Brij-35, 10% glycerol, 1 mM DTT) and stored at -80°C.

20 Kinase Assay

Test substances are placed in a polypropylene dish (96 wells, Greiner #655 201), in order to cover a concentration frame of 10 μ M - 0.0001 μ M. The final concentration of DMSO in the assay is 5%. 30 μ L of protein mix (50 mM tris/Cl pH 7.5, 25 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 167 μ M ATP, 10 ng *Xenopus laevis* Aurora B/INCENP complex in freezing buffer)

25 are pipetted into the 10 μ L of test substance provided in 25% DMSO and this is incubated for 15 min at RT. Then 10 μ L of peptide mix (100 mM tris/Cl pH 7.5, 50 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 5 μ M NaF, 5 μ M DTT, 1 μ Ci gamma-P33-ATP [Amersham], 50 μ M substrate peptide [biotin-EPLERRLSLVPDS or multimers thereof, or biotin-EPLERRLSLVPKM or multimers thereof, or biotin-

30 LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLG]) are added. The reaction is incubated for

Ab

75 min (ambient temperature) and stopped by the addition of 180 μ L of 6.4% trichloroacetic acid and incubated for 20 min on ice. A multiscreen filtration plate (Millipore, MAIP NOB10) is equilibrated first of all with 100 μ L 70% ethanol and then with 180 μ L trichloroacetic acid and the liquids are eliminated using a suitable suction apparatus. Then the stopped kinase reaction is applied. After 5 washing steps with 180 μ L 1 % trichloroacetic acid in each case the lower half of the dish is dried (10-20 min at 55°C) and 25 μ L scintillation cocktail (Microscint, Packard # 6013611) is added. Incorporated gamma-phosphate is quantified using a Wallac 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter. Samples without test substance or without substrate peptide are used as controls.

10 The inhibitory effect of the test substance at a defined concentration of 1 μ M is given as a percentage (%) of the positive control (i.e. maximum value without test substance).

The anti-proliferative activity of the compounds according to the invention is determined in the proliferation test on cultivated human tumour cells and/or in a cell cycle analysis, for example on NCI-H460 tumour cells. In both test methods compounds 1 - 177 exhibit good to very good activity, i.e. for example an EC₅₀ value in the NCI-H460 proliferation test of less than 5 μ mol/L, generally less than 1 μ mol/L.

Measurement of the inhibition of proliferation on cultivated human tumour cells

To measure proliferation on cultivated human tumour cells, cells of lung tumour cell line NCI-H460 (obtained from American Type Culture Collection (ATCC)) are cultivated in RPMI 1640 medium (Gibco) and 10 % foetal calf serum (Gibco) and harvested in the log growth phase. Then the NCI-H460 cells are placed in 96-well flat-bottomed plates (Falcon) at a density of 1000 cells per well in RPMI 1640 medium and incubated overnight in an incubator (at 37°C and 5 % CO₂). The active substances are added to the cells in various concentrations (dissolved in DMSO; DMSO final concentration: 0.1%). After 72 h incubation 20 μ L AlamarBlue reagent (AccuMed International) is added to each well, and the cells are incubated for a further 5-7 h. After incubation the colour change of the AlamarBlue reagent is determined in a Wallac Microbeta fluorescence spectrophotometer. EC₅₀ values are calculated using Standard Levenburg Marquard algorithms (GraphPadPrizm).

Cell cycle analyses are carried out for example using FACS analyses (Fluorescence Activated Cell Sorter) or by Cellomics Array Scan (CellCycle Analysis) .

FACS Analysis

Propidium iodide (PI) binds stoichiometrically to double-stranded DNA, and is thus
5 suitable for determining the proportion of cells in the G1, S, and G2/M phase of the cell cycle on the basis of the cellular DNA content. Cells in the G0 and G1 phase have a diploid DNA content (2N), whereas cells in the G2 or mitosis phase have a 4N DNA content.

For PI staining, for example, 1.75×10^6 NCI-H460 cells are seeded onto a 75 cm² cell
10 culture flask, and after 24 h either 0.1 % DMSO is added as control or the substance is added in various concentrations (in 0.1 % DMSO). The cells are incubated for 42 h with the substance or with DMSO. Then the cells are detached with trypsin and centrifuged. The cell pellet is washed with buffered saline solution (PBS) and the cells are then fixed with 80 % ethanol at -20°C for at least 2 h. After another washing step with PBS the cells
15 are permeabilised with Triton X-100 (Sigma; 0.25% in PBS) on ice for 5 min, and then incubated with a solution of PI (Sigma; 10 µg/mL) and RNase (Serva; 1mg/mL) in the ratio 9:1 for at least 20 min in the dark.

The DNA measurement is carried out in a Becton Dickinson FACS Analyzer, with an argon laser (500 mW, emission 488 nm); data are obtained and evaluated using the DNA
20 Cell Quest Programme (BD).

Cellomics Array Scan

NCI-H460 cells are seeded into 96-well flat-bottomed dishes (Falcon) in RPMI 1640 medium (Gibco) with 10 % foetal calf serum (Gibco) in a density of 2000 cells per well and incubated overnight in an incubator (at 37°C and 5 % CO₂). The active substances are
25 added to the cells in various concentrations (dissolved in DMSO; DMSO final concentration: 0.1%). After 42 h incubation the medium is suction filtered, the cells are fixed for 10 min with 4 % formaldehyde solution and Triton X-100 (1:200 in PBS) at ambient temperature and simultaneously permeabilised, and then washed twice with a 0.3 % BSA solution (Calbiochem). Then the DNA is stained by the addition of 50 µL/well
30 of 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI; Molecular Probes) in a final concentration of

300 nM for 1 h at ambient temperature, in the dark. The preparations are then carefully washed twice with PBS, the plates are stuck down with black adhesive film and analysed in the Cellomics ArrayScan using the CellCycle BioApplication programme and visualised and evaluated using Spotfire.

- 5 As demonstrated by DNA staining followed by FACS or Cellomics Array Scan analysis, the inhibition of proliferation brought about by the compounds according to the invention is mediated above all by errors in chromosome segregation. Because of the accumulation of faulty segregations, massive polyploidia occurs which may finally lead to inhibition of proliferation or even apoptosis. On the basis of their biological properties the compounds
- 10 of general formula (I) according to the invention, their isomers and the physiologically acceptable salts thereof are suitable for treating diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

- The substances of the present invention are Aurora kinase inhibitors. On the basis of their biological properties the compounds of general formula (I) according to the invention,
- 15 their isomers and the physiologically acceptable salts thereof are suitable for treating diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

- Such diseases include for example: viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammatory and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections;
- 20 leukaemias, lymphomas and solid tumours (e.g. carcinomas and sarcomas), skin diseases (e.g. psoriasis); diseases based on hyperplasia which are characterised by an increase in the number of cells (e.g. fibroblasts, hepatocytes, bones and bone marrow cells, cartilage or smooth muscle cells or epithelial cells (e.g. Endometrial hyperplasia)); bone diseases and cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy).

- 25 For example, the following cancer diseases can be treated with compounds according to the invention, without, however, being restricted thereto: brain tumours, such as acoustic neurinoma, astrocytomas such as piloid astrocytomas, fibrillary astrocytoma, protoplasmic astrocytoma, gemistocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma and glioblastomas, brain lymphomas, brain metastases, hypophyseal tumour such as prolactinoma, HGH (human growth hormone) producing tumour and ACTH-producing tumour (adrenocorticotrophic
- 30

hormone), craniopharyngiomas, medulloblastomas, meningiomas and oligodendrogliomas; nerve tumours (neoplasms) such as tumours of the vegetative nervous system such as neuroblastoma sympathicum, ganglioneuroma, paraganglioma (phaeochromocytoma and chromaffinoma) and glomus caroticum tumour, tumours in the peripheral nervous system
5 such as amputation neuroma, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, schwannoma) and malignant schwannoma, as well as tumours in the central nervous system such as brain and spinal cord tumours; intestinal cancer such as rectal carcinoma, colon carcinoma, anal carcinoma, small intestine tumours and duodenal tumours; eyelid tumours such as basalioma or basal cell carcinoma; pancreatic gland cancer or pancreatic carcinoma;
10 bladder cancer or bladder carcinoma; lung cancer (bronchial carcinoma) such as small-cell bronchial carcinomas (oat cell carcinomas) and non-small-cell bronchial carcinomas such as squamous epithelium carcinomas, adenocarcinomas and large-cell bronchial carcinomas; breast cancer such as mammary carcinoma, such as infiltrating ductal carcinoma, colloid carcinoma, lobular invasive carcinoma, tubular carcinoma, adenoid
15 cystic carcinoma, and papillary carcinoma; non-Hodgkin's lymphomas (NHL) such as Burkitt's lymphoma, low-malignancy non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mucosis fungoides; uterine cancer or endometrial carcinoma or corpus carcinoma; CUP syndrome (cancer of unknown primary); ovarian cancer or ovarian carcinoma such as mucinous, endometrial or serous cancer; gall bladder cancer; bile duct cancer such as Klatskin's
20 tumour; testicular cancer such as seminomas and non-seminomas; lymphoma (lymphosarcoma) such as malignant lymphoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas (NHL) such as chronic lymphatic leukaemia, hair cell leukaemia, immunocytoma, plasmocytoma (multiple myeloma), immunoblastoma, Burkitt's lymphoma, T-zone mycosis fungoides, large-cell anaplastic lymphoblastoma and
25 lymphoblastoma; laryngeal cancer such as vocal cord tumours, supraglottal, glottal and subglottal laryngeal tumours; bone cancer such as osteochondroma, chondroma, chondroblastoma, chondromyxoidfibroma, osteoma, osteoid-osteoma, osteoblastoma, eosinophilic granuloma, giant cell tumour, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, reticulosarcoma, plasmocytoma, fibrous dysplasia, juvenile bone cyst and
30 aneurysmatic bone cyst; head/neck tumours such as tumours of the lips, tongue, floor of the mouth, oral cavity, gingiva, pallet, salivary glands, pharynx, nasal cavities, paranasal

sinuses, larynx and middle ear; liver cancer such as liver cell carcinoma or hepatocellular carcinoma (HCC); leukaemias, such as acute leukaemias, such as acute lymphatic/lymphoblastic leukaemia (ALL), acute myeloid leukaemia (AML); chronic leukaemias such as chronic lymphatic leukaemia (CLL), chronic myeloid leukaemia (CML); stomach cancer or stomach carcinoma such as papillary, tubular and mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, adenoid squamous cell carcinoma, small-cell carcinoma and undifferentiated carcinoma; melanomas such as superficially spreading, nodular malignant lentigo and acral lentiginous melanoma; renal cancer, such as kidney cell carcinoma or hypernephroma or Grawitz's tumour; oesophageal cancer or oesophageal carcinoma; cancer of the penis; prostate cancer; pharyngeal cancer or pharyngeal carcinomas such as nasopharyngeal carcinomas, oropharyngeal carcinomas and hypopharyngeal carcinomas; retinoblastoma; vaginal cancer or vaginal carcinoma; squamous epithelium carcinomas, adeno carcinomas, in situ carcinomas, malignant melanomas and sarcomas; thyroid gland carcinomas such as papillary, follicular and medullary thyroid gland carcinoma, and also anaplastic carcinomas; spinalioma, prickle cell carcinoma and squamous epithelium carcinoma of the skin; thymomas, urethral cancer and vulvar cancer.

The new compounds may be used for the prevention, short-term or long-term treatment of the above-mentioned diseases, optionally also in combination with radiotherapy or other "state-of-the-art" compounds, such as e.g. cytostatic or cytotoxic substances, cell proliferation inhibitors, anti-angiogenic substances, steroids or antibodies.

The compounds of general formula (1) may be used on their own or in combination with other active substances according to the invention, optionally also in combination with other pharmacologically active substances.

Chemotherapeutic agents which may be administered in combination with the compounds according to the invention, include, without being restricted thereto, hormones, hormone analogues and antihormones (e.g. tamoxifen, toremifene, raloxifene, fulvestrant, megestrol acetate, flutamide, nilutamide, bicalutamide, aminoglutethimide, cyproterone acetate, finasteride, buserelin acetate, fludrocortisone, fluoxymesterone, medroxyprogesterone, octreotide), aromatase inhibitors (e.g. anastrozole, letrozole, liarozole, vorozole,

exemestane, atamestane), LHRH agonists and antagonists (e.g. goserelin acetate, luprolide), inhibitors of growth factors (growth factors such as for example "platelet derived growth factor" and "hepatocyte growth factor", inhibitors are for example "growth factor" antibodies, "growth factor receptor" antibodies and tyrosinekinase inhibitors, such as for example gefitinib, imatinib, lapatinib and trastuzumab); antimetabolites (e.g. Bntifolates such as methotrexate, raltitrexed, pyrimidine analogues such as 5-fluorouracil, capecitabin and gemcitabin, purine and adenosine analogues such as mercaptopurine, thioguanine, cladribine and pentostatin, cytarabine, fludarabine); antitumour antibiotics (e.g. anthracyclins such as doxorubicin, daunorubicin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); platinum derivatives (e.g. cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); alkylation agents (e.g. Estramustin, meclorethamine, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazine, cyclophosphamide, ifosfamide, temozolomide, nitrosoureas such as for example carmustin and lomustin, thiotepa); antimitotic agents (e.g. Vinca alkaloids such as for example vinblastine, vindesine, vinorelbin and vincristine; and taxanes such as paclitaxel, docetaxel); topoisomerase inhibitors (e.g. epipodophyllotoxins such as for example etoposide and etopophos, teniposide, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron) and various chemotherapeutic agents such as amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisole, mesna, mitotane, pamidronate and porfimer.

Suitable preparations include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, - particularly solutions for injection (s.c., i.v., i.m.) and infusion - elixirs, emulsions or dispersible powders. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.1 to 90 wt.-%, preferably 0.5 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. In amounts which are sufficient to achieve the dosage range specified below. The doses specified may, if necessary, be given several times a day.

Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release,



such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions for injection and infusion are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders

(e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

- 5 The preparations are administered by the usual methods, preferably by oral or transdermal route, most preferably by oral route. For oral administration the tablets may, of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium
- 10 stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

For parenteral use, solutions of the active substances with suitable liquid carriers may be used.

- 15 The dosage for intravenous use is from 1 - 1000 mg per hour, preferably between 5 and 500 mg per hour.

However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the drug, the nature of its formulation and the time or interval over which the drug is administered.

- 20 Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

- The formulation examples which follow illustrate the present invention without restricting
- 25 its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance according to formula (1)	100 mg
	lactose	140 mg
5	corn starch	240 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	magnesium stearate	<u>5 mg</u>
		500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together.

- 10 The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
15	active substance according to formula (1)	80 mg
	lactose	55 mg
	corn starch	190 mg
	microcrystalline cellulose	35 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
20	sodium-carboxymethyl starch	23 mg
	magnesium stearate	<u>2 mg</u>
		400 mg

- 25 The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodiumcarboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C)	<u>Ampoule solution</u>	
	active substance according to formula (1)	50 mg
30	sodium chloride	50 mg

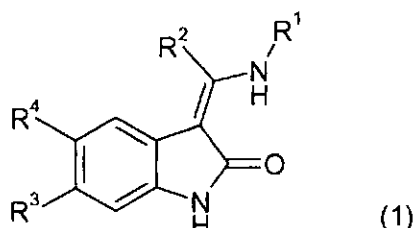
water for inj.

5 mL

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are
5 then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

Claims

1. Compounds of general formula (1),



wherein

- 5 **R¹** denotes hydrogen or a group, optionally substituted by one or more identical or different **R⁵**, selected from among C₃₋₁₀cycloalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, C₆₋₁₅aryl and 5-15 membered heteroaryl; and
- R²** denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different **R⁵**, selected from among C₆₋₁₅aryl and 5-15 membered heteroaryl; and
- 10 **R³** denotes a group, optionally substituted by one or more identical or different **R⁵**, selected from among C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₆₋₁₅aryl and 5-12 membered heteroaryl, and
- R⁴** is hydrogen, C₁₋₆alkyl or **R^b**, and
- R⁵** each independently of one another denote a group selected from among **R^a**, **R^b** and **R^c** substituted by one or more identical or different **R^b** and/or **R^c**; and
- 15 each **R^a** is selected independently from among C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₀cycloalkyl, C₄₋₁₆cycloalkylalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₆arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;
- 20 each **R^b** is a suitable group and each is independently selected from among =O, -OR^c, C₁₋₃haloalkyloxy, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R⁸)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R⁸)NR^cR^c, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)SR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)N(R⁸)NR^cR^c, -C(O)N(R⁸)OR^c, -C(NR⁸)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NR⁸)NR^cR^c, -SC(O)R^c,
- 25

- $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]_2$,
 $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c]_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$,
5 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$,
 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c\}_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c\}_2$,
 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^c\}_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{OR}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{SR}^c$ and $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$,
10 each R^c independently of one another denotes hydrogen or a group optionally
substituted by one or more identical or different R^d and/or R^c selected from among
 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl,
 C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14
membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered
15 heteroarylalkyl;
each R^d is a suitable group and each is independently selected from among $=\text{O}$,
 $-\text{OR}^e$, C_{1-3} haloalkyloxy, $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^e$, $=\text{NR}^e$, $=\text{NOR}^e$, $=\text{NNR}^c\text{R}^c$,
 $=\text{NN}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{ONR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$,
 $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$,
20 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$,
 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{NR}^c\text{R}^e$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^e$,
 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{SC}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]_2$, $-\text{N}(\text{OR}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
25 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{R}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e]_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^e$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e\}_2$,
30 $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^e$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e\}_2$, $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{NR}^c\text{R}^e\}_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})]_2\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{OR}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{NR}^b)\text{SR}^e$ and

52

$-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

each R^e independently of one another denotes hydrogen or a group optionally substituted by one or more identical or different R^f and/or R^g selected from among C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkylalkyl, 5-12 membered heteroaryl and 6-18 membered heteroarylalkyl;

each R^f is a suitable group and each is independently selected from among halogen, $-CF_3$ and $-NR^gR^g$; and

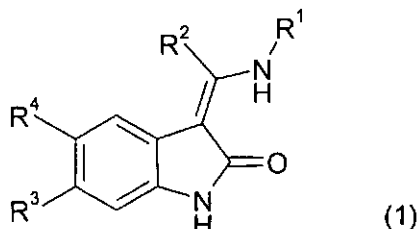
each R^g independently of one another denotes hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-11} cycloalkylalkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-16} arylalkyl, 2-6 membered heteroalkyl, 3-8 membered heterocycloalkyl, 4-14 membered heterocycloalkyl, 5-12 membered heteroaryl or 6-18 membered heteroarylalkyl, optionally in the form of the prodrugs, the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof, with the proviso that in the event that R^3 is phenyl, this is at least substituted by an R^b , and with the proviso that 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methylidene}-6-(pyrrol-1-yl)-2-indolinone and 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methylidene}-6-(pyrrolidin-1-yl)-2-indolinone are excluded.

2. Compounds according to claim 1, wherein R^3 is C_{6-15} aryl or 5-12 membered heteroaryl.
3. Compounds according to claim 2, wherein R^3 is phenyl, which is substituted at least with an R^b .
4. Compounds according to claim 2, wherein R^3 is selected from among furan, pyrazole, pyridine, pyrimidine and pyrazine.
5. Compounds according to claim 2 to 4, wherein R^4 is hydrogen.
6. Compounds according to claim 1, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl.

7. Compounds according to claim 6, wherein R^3 is C_{2-6} alkynyl.
8. Compounds according to claim 1 to 7, wherein R^2 is phenyl.
9. Compounds according to claim 8, wherein R^2 denotes unsubstituted phenyl.
10. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof - according to one of
5 claims 1 to 9 for use as medicaments.
11. Compounds – or the pharmaceutically effective salts thereof – according to one of
claims 1 to 9 for preparing a medicament with an antiproliferative activity.
12. Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds
of general formula (1) according to one of claims 1 to 9 or the physiologically
10 acceptable salts thereof, optionally in combination with conventional excipients
and/or carriers.
13. Use of compounds of general formula (1) according to one of claims 1 to 9 for
preparing a medicament for the treatment and/or prevention of cancer, infections,
inflammations and autoimmune diseases.
- 15 14. Pharmaceutical preparation comprising a compound of general formula (1) according
to one of claims 1 to 9 and at least one further cytostatic or cytotoxic active
substance, different from formula (1), optionally in the form of the prodrugs thereof,
the tautomers, the racemates, the enantiomers, the diastereomers and the mixtures
thereof, and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof.

NUEVOS COMPUESTOS

La presente invención se refiere a nuevas indolinonas de la fórmula general (1),



5 en la que los radicales R^1 a R^4 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros, a procedimientos para la producción de estas indolinonas, así como a su uso como medicamentos.

La presente invención tiene la misión de presentar nuevas sustancias activas que puedan emplearse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que se
10 caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Antecedentes de la invención

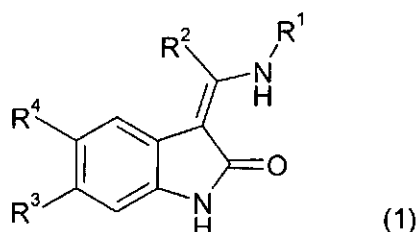
Las indolinonas se describen, por ejemplo, como compuestos inhibidores de tirosina quinasas receptoras y de complejos de ciclina/CDK, en donde, en la posición 6
15 están sustituidos con un éster metílico del ácido carboxílico (documento WO02/081445), carbamóilo (documento WO01/27081) o con halógenos (documento WO2004/026829).

Descripción detallada de la invención

Ahora se halló, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula general (1),
20 en donde los radicales R^1 a R^4 tienen los significados mencionados más abajo, actúan como inhibidores de quinasas específicas del ciclo celular. Por ello, los compuestos conformes a la invención pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar enfermedades que están relacionadas con la actividad de cinasas de ciclo celular específicas y que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

25

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1),



en la cual

- R^1 es hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-15 miembros; y
- R^2 es un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionado del grupo consistente en arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-15 miembros; y
- R^3 es un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros, y
- R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o R^b , y
- R^5 , en cada caso independientemente uno de otro, es un radical seleccionado del grupo consistente en R^a , R^b y R^c sustituido con uno o varios R^b y/o R^c , iguales o distintos; y cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en
- alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-10} -alquilo, arilo C_{6-16} , aril C_{7-16} -alquilo, hetero-
alquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-
14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;
- cada R^b es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se
selecciona del grupo consistente en =O, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, =S, $-SR^c$, $=NR^c$,
=NOR^c, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$,
halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$,
 $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$,
 $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$,
 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$,
 $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$,
 $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$,
 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$,
 $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$,
 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$,
 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$,

$-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada R^c es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente
 sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -
 alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y
 heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se
 selecciona del grupo consistente en =O, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, =S, $-SR^e$, $=NR^e$,
 $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno,
 $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$,
 $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$,
 $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$,
 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$,
 $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$,
 $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$,
 $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$,
 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$,
 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

cada R^e es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente
 sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -
 alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y hetero-
 arilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^f es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se
 selecciona del grupo consistente en halógeno, $-CF_3$ y $-NR^gR^g$; y

cada R^9 es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros, eventualmente en forma de sus profármacos, sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas, con la condición de que no estén incluidos 3-(Z)-{1-[4-(piperdin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrol-1-il)-2-indolinona y 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrolidin-1-il)-2-indolinona.

10 Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en donde R^3 es arilo C_{6-15} o heteroarilo de 5-12 miembros.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en donde R^3 es fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula gneral (1), en donde R^3 se selecciona del grupo consistente en furano, pirazol, piridina, pirimidina y pirazina.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^4 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^3 es alquilo C_{1-6} .

20 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en donde R^3 es alquililo C_{2-6} .

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en donde R^2 es fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), en la que R^2 significa fenilo no sustituido.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), o de sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamentos.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula general (1), o sus sales de eficacia farmacéutica, para preparar un medicamento con acción antiproliferativa.

30 Otro aspecto de la invención es un preparado farmacéutico que, como principio activo, contiene uno o varios compuestos de la fórmula general (1), o sus sales fisiológicamente tolerables, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o sustancias de soporte habituales.



Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (1) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (1) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

10 Definiciones

Tal como se las utiliza aquí, rigen las siguientes definiciones, a menos que se describa de otra manera.

El alquilo está compuesto por los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas y cadenas hidrocarbonadas insaturadas, en donde las últimas se pueden seguir subdividiendo en cadenas hidrocarbonadas con enlace doble (alquenilo) y cadenas hidrocarbonadas con enlace triple (alquinilo). El alquenilo contiene al menos un enlace doble, alquinilo al menos un enlace triple. Si una cadena hidrocarbonada lleva tanto al menos un enlace doble como también al menos un enlace triple, pertenecerá entonces según la definición al subgrupo alquinilo. Todos los subgrupos previamente mencionados también se pueden clasificar en de cadena lineal (no ramificada) y ramificados. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

A modo de ejemplo se muestran en lo que sigue representantes de subgrupos individuales.

25 Cadenas hidrocarbonadas lineales (no ramificadas) o ramificadas saturadas:

metilo; etilo; *n*-propilo; isopropilo (1-metiletilo); *n*-butilo; 1-metilpropilo; isobutilo (2-metilpropilo); *sec*.-butilo (1-metilpropilo); *terc*.-butilo (1,1-dimetiletilo); *n*-pentilo; 1-metilbutilo; 1-etilpropilo; isopentilo (3-metilbutilo); neopentilo (2,2-dimetilpropilo); *n*-hexilo; 2,3-dimetilbutilo; 2,2-dimetilbutilo; 3,3-dimetilbutilo; 2-metil-pentilo; 3-metilpentilo; *n*-heptilo; 2-metilhexilo; 3-metilhexilo; 2,2-dimetilpentilo; 2,3-dimetilpentilo; 2,4-dimetilpentilo; 3,3-dimetilpentilo; 2,2,3-trimetilbutilo; 3-etilpentilo; *n*-octilo; *n*-nonilo; *n*-decilo, etc.

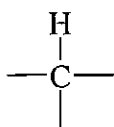
Alquenilo lineal (no ramificado) o ramificado:

vinilo (etenilo); prop-1-enilo; alilo (prop-2-enilo); isopropenilo; but-1-enilo; but-2-enilo; but-3-enilo; 2-metil-prop-2-enilo; 2-metil-prop-1-enilo; 1-metil-prop-2-enilo; 1-metil-prop-1-enilo; 1-metilidenpropilo; pent-1-enilo; pent-2-enilo; pent-3-enilo; pent-4-enilo; 3-metil-but-3-enilo; 3-metil-but-2-enilo; 3-metil-but-1-enilo; hex-1-enilo; hex-2-enilo; hex-3-enilo; hex-4-enilo; hex-5-enilo; 2,3-dimetil-but-3-enilo; 2,3-dimetil-but-2-enilo; 2-metiliden-3-metilbutilo; 2,3-dimetil-but-1-enilo; hexa-1,3-dienilo; hexa-1,4-dienilo; penta-1,4-dienilo; penta-1,3-dienilo; buta-1,3-dienilo; 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

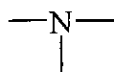
Alquino lineal (no ramificado) o ramificado:

- 10 etinilo; prop-1-inilo; prop-2-inilo; but-1-inilo; but-2-inilo; but-3-inilo; 1-metil-prop-2-inilo, etc. Por los conceptos superiores propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados saturados con el correspondiente número de átomos de carbono, estando comprendidas todas las formas isoméricas.
- 15 Por los conceptos superiores propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y un enlace doble, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (Z)/(E), siempre que sean utilizables.
- 20 Por los conceptos superiores butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y dos enlaces dobles, estando comprendidas todas las formas isoméricas, incluso los isómeros (Z)/(E), siempre que sean utilizables.
- 25 Por los conceptos superiores propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc. sin ulterior denominación se entienden radicales hidrocarbonados insaturados con el correspondiente número de átomos de carbono y un enlace triple, estando comprendidas todas las formas isoméricas.

Con el término heteroalquilo se representan radicales que se derivan del alquilo previamente definido en su significado más amplio de que en las cadenas hidrocarbonadas están reemplazados uno o varios de los grupos $-\text{CH}_3$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ o $-\text{NH}_2$, uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, uno o varios de los grupos



con el grupo



- 5 uno o varios de los grupos =CH– con el grupo =N–, uno o varios de los grupos =CH₂ con el grupo =NH o uno o varios de los grupos ≡CH con el grupo ≡N, en donde en total sólo un máximo de tres heteroátomos pueden estar presentes en un heteroalquilo, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre en cada caso un átomo de oxígeno y uno de azufre al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en
- 10 total de estabilidad química.

De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el heteroalquilo está compuesto de los subgrupos de cadenas hidrocarbonadas saturadas con heteroátomos, heteroalquenilo y heteroalquinilo, en donde se puede realizar una subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un heteroalquilo está sustituido, la

15 sustitución se puede realizar, de modo independiente entre sí, una o varias veces, en todos los átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o carbono que llevan hidrógeno. El heteroalquilo en sí puede estar unido como sustituyente tanto a través de un átomo de carbono como también a través de un heteroátomo con la molécula.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes:

- 20 dimetilaminometilo; dimetilaminoetilo (1-dimetilaminoetilo; 2-dimetilaminoetilo); dimetilaminopropilo (1-dimetilaminopropilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-dimetilaminopropilo); dietilaminometilo; dietilaminoetilo (1-dietilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo); dietilaminopropilo (1-dietilaminopropilo, 2-dietilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo); diisopropilaminoetilo (1-diisopropilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo); bis-2-metoxietilamino; [2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-metilo; 3-[2-(dimetilamino-etil)-etil-amino]-propilo; hidroximetilo; 2-hidroxi-etilo; 3-hidroxipropilo; metoxi; etoxi; propoxi; metoximetilo; 2-metoxietilo, etc.
- 25

Halógeno abarca átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Halogenalquilo se deriva del alquilo previamente definido en su significado más amplio, al ser reemplazados uno o varios átomos de hidrógeno de la cadena hidrocarbonada, de modo independiente entre sí, por átomos de halógeno, iguales o

30 diferentes. De la definición/derivación indirecta de alquilo resulta directamente que el

halogenalquilo se compone de los subgrupos cadenas halohidrocarbonadas saturadas, halogenalquenilo y halogenalquinilo, en donde se puede llevar a cabo otra subdivisión en lineal (no ramificado) y ramificado. Si un halogenalquilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, $-\text{CF}_3$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; $-\text{CHFCH}_3$; $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$; $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CF}=\text{CF}_2$; $-\text{CCl}=\text{CH}_2$; $-\text{CBr}=\text{CH}_2$; $-\text{Cl}=\text{CH}_2$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$; $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$; y $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$.

El cicloalquilo está compuesto por los subgrupos anillos de hidrocarburos monocíclicos, anillos de hidrocarburos monocíclicos bicíclicos y anillos de hidrocarburos espiro, en donde cada subgrupo se puede seguir clasificando en saturado e insaturado (cicloalquenilo). En este caso, por insaturado se entiende que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma ningún sistema aromático. En anillos de hidrocarburos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen al menos dos átomos de carbono. En heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si un alquilo es sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso, una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El cicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación representantes de cada uno de los subgrupos.

Anillos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; cicloheptilo, etc.

Anillos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

cicloprop-1-enilo; cicloprop-2-enilo; ciclobut-1-enilo; ciclobut-2-enilo;

ciclopent-1-enilo; ciclopent-2-enilo; ciclopent-3-enilo; ciclohex-1-enilo;

ciclohex-2-enilo; ciclohex-3-enilo; ciclohept-1-enilo; ciclohept-2-enilo;

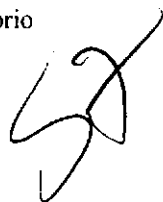
ciclohept-3-enilo; ciclohept-4-enilo; ciclobuta-1,3-dienilo; ciclopenta-1,4-dienilo;

ciclopenta-1,3-dienilo; ciclopenta-2,4-dienilo; ciclohexa-1,3-dienilo;

ciclohexa-1,5-dienilo; ciclohexa-2,4-dienilo; ciclohexa-1,4-dienilo; ciclohexa-2,5-dienilo;

etc.

Anillos de hidrocarburos bicíclicos saturados e insaturados:



biciclo[2,2,0]hexilo; biciclo[3,2,0]heptilo; biciclo[3,2,1]octilo; biciclo[2,2,2]octilo;
biciclo[4,3,0]nonilo (octahidroindenilo); biciclo[4,4,0]decilo (decahidronaftalina);
biciclo[2,2,1]heptilo (norbornilo); (biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo);
biciclo[2,2,1]hept-2-enilo (norbornenilo); biciclo[4,1,0]heptilo (norcaranilo);

5 biciclo-[3,1,1]heptilo (pinanilo), etc.

Anillos de hidrocarburos espiro saturados e insaturados:

espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, espiro[4,5]dec-2-eno, etc.

Cicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y cicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical cicloalquilo. La unión de alquilo y cicloalquilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y cicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

15 El arilo designa anillos mono-, bi- o tricíclicos con al menos un anillo aromático. Si un arilo está sustituido, la sustitución se puede efectuar de modo independiente, en cada caso una o varias veces en todos los átomos de carbono que llevan hidrógeno. El arilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

20 Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y fluorenilo.

Arilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y arilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical arilo. La unión de alquilo y arilo se puede realizar en ambos radicales a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y arilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Representantes a modo de ejemplo son, por ejemplo, bencilo; 1-feniletilo; 2-feniletilo; fenilvinilo; fenilalilo, etc.

30 Heteroarilo designa anillos aromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo aromático que, en comparación con el correspondiente arilo o bien cicloalquilo, contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono, uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados, de modo independiente entre sí, del grupo compuesto por nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde el radical resultante debe ser

químicamente estable. Si está sustituido un heteroarilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El heteroarilo en sí puede estar unido con la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello, tanto como carbono como también nitrógeno.

Representantes a modo de ejemplo se listan seguidamente.

Heteroarilos monocíclicos:

furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; triazolilo; tetrazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; piridilo; pirimidilo; piridazinilo; pirazinilo; triazinilo; *N*-óxido de piridilo; *N*-óxido de pirrolilo; *N*-óxido de pirimidinilo; *N*-óxido de piridazinilo; *N*-óxido de pirazinilo; *N*-óxido de imidazolilo; *N*-óxido de isoxazolilo; *N*-óxido de oxazolilo; *N*-óxido de tiazolilo; *N*-óxido de oxadiazolilo; *N*-óxido de tiadiazolilo; *N*-óxido de triazolilo; *N*-óxido de tetrazolilo, etc.

Heteroarilos policíclicos:

indolilo; isoindolilo; benzofurilo; benzotienilo; benzoxazolilo; benzotiazolilo; benzisoxazolilo; bencisotiazolilo; bencimidazolilo; indazolilo; isoquinolinilo; quinolinilo; quinoxalinilo; cinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; benzotriazinilo; indolizinilo; oxazolopiridilo; imidazopiridilo; naftiridinilo; indolinilo; isocromanilo; cromanilo; tetrahydroisoquinolinilo; isoindolinilo; isobenzotetrahydrofurilo; isobenzotetrahidrotienilo; isobenzotienilo; benzoxazolilo; piridopiridilo; benzotetrahydrofurilo; benzotetrahidrotienilo; purinilo; benzodioxolilo; fenoxazinilo; fenotiazinilo; pteridinilo; benzotiazolilo; imidazopiridilo; imidazotiazolilo; dihydrobenzisoxazinilo; benzisoxazinilo; benzoxazinilo; dihydrobenzisotiazinilo; benzopiraniilo; benzotiopiraniilo; cumarinilo; isocumarinilo; cromonilo; cromanonilo; tetrahydroquinolinilo; dihydroquinolinilo; dihydroquinolinonilo; dihydroisoquinolinonilo; dihydrocumarinilo; dihydroisocumarinilo; isoindolinonilo; benzodioxanilo; benzoxazolinonilo; *N*-óxido de quinolinilo; *N*-óxido de indolilo; *N*-óxido de indolinilo; *N*-óxido de isoquinolilo; *N*-óxido de quinazolinilo; *N*-óxido de quinoxalinilo; *N*-óxido de ftalazinilo; *N*-óxido de indolizinilo; *N*-óxido de indazolilo; *N*-óxido de benzotiazolilo; *N*-óxido de bencimidazolilo; *S*-óxido de benzotiopiraniilo y *S,S*-dióxido de benzotiopiraniilo, etc.

Heteroarilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heteroarilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heteroarilo. La unión de alquilo y heteroarilo se puede realizar

del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heteroarilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heteroarilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

- 5 A través de la expresión heterocicloalquilo se representan radicales que se derivan del cicloalquilo definido con anterioridad de modo tal que en los anillos de hidrocarburos se reemplazan uno o varios de los grupos $-\text{CH}_2-$, de modo independiente entre sí, por los grupos $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, o uno o varios de los grupos $=\text{CH}-$ por el grupo $=\text{N}-$, en donde en total pueden estar presentes sólo un máximo de cinco
- 10 heteroátomos, entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o bien entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre puede haber al menos un átomo de carbono y el radical debe disponer en total de estabilidad química. Los heteroátomos pueden estar presentes al mismo tiempo en todas las etapas de oxidación posibles (azufre $\rightarrow$ sulfóxidos $-\text{SO}-$, sulfonas $-\text{SO}_2-$; nitrógeno $\rightarrow$ N-óxidos). De la definición/derivación
- 15 indirecta de cicloalquilo resulta directamente que el heterocicloalquilo está compuesto de los subgrupos heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos y heteroanillos espiro, en donde cada subgrupo se puede subdividir en saturado e insaturado (heterocicloalqueno). En este caso, por insaturado se entiende que en el correspondiente sistema de anillos hay al menos un enlace doble, pero no se forma
- 20 ningún sistema aromático. En heteroanillos bicíclicos, dos anillos están unidos de modo tal que tienen al menos dos átomos de carbono. En heteroanillos espiro, un átomo de carbono (espiroátomo) corresponde a dos anillos juntos. Si está sustituido un heterocicloalquilo, la sustitución se puede llevar a cabo, de modo independiente entre sí, una o varias veces en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que llevan hidrógeno. El
- 25 heterocicloalquilo en sí puede estar unido a la molécula como sustituyente a través de cada posición del sistema de anillos apropiada para ello.

A modo de ejemplo, se enumeran a continuación subgrupos individuales.

Heteroanillos monocíclicos (saturados e insaturados):

- tetrahidrofurilo; pirrolidinilo; pirrolinilo; imidazolidinilo; tiazolidinilo; imidazolinilo;
- 30 pirazolidinilo; pirazolinilo; piperidinilo; piperazinilo; oxiranilo; aziridinilo; azetidino;
- 1,4-dioxanilo; azepanilo; diazepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; homomorfolinilo;
- homopiperidinilo; homopiperazinilo; homotiomorfolinilo; S-óxido de tiomorfolinilo; S,S-
- dióxido de tiomorfolinilo; 1,3-dioxolanilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; [1,4]-
- oxazepanilo; tetrahidrotienilo; S,S-dióxido de homotiomorfolinilo; oxazolidinonilo;

dihidropirazolilo; dihidropirrolilo; dihidropirazinilo; dihidropiridilo; dihidro-pirimidinilo; dihidrofurilo; dihidropiranilo; S-óxido de tetrahidrotienilo; S,S-dióxido de tetrahidrotienilo; S-óxido de homotiomorfolinilo; 2,3-dihidroazet; 2*H*-pirrolilo; 4*H*-piranilo; 1,4-dihidropiridinilo, etc.

5 Heteroanillos bicíclicos (saturados e insaturados):

8-azabicyclo[3,2,1]octilo; 8-azabicyclo[5,1,0]octilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo; 8-oxa-3-aza-bicyclo[3,2,1]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo;

2,5-diaza-bicyclo[2,2,1]octilo; 1-aza-bicyclo[2,2,2]octilo; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octilo; 3,9-diaza-bicyclo[4,2,1]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonilo;

10 hexahidro-furo[3,2-*b*]furilo; etc.

Heteroanillos espiro (saturados e insaturados):

1,4-dioxa-espiro[4,5]decilo; 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decilo; y

2,6-diaza-espiro[3.3]heptilo; 2,7-diaza-bicyclo[4,4]nonilo; 2,6-diaza-bicyclo[3,4]nonilo;

15 3,9-diaza-bicyclo[5,5]nonilo; -oxa2,8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc..

Heterocicloalquilalquilo designa la combinación de los radicales previamente definidos alquilo y heterocicloalquilo, cada uno en su significado más amplio. En este caso, el radical alquilo como sustituyente está unido directamente con la molécula y, a su vez, está sustituido con un radical heterocicloalquilo. La unión de alquilo y heterocicloalquilo se puede realizar del lado del alquilo a través de todos los átomos de carbono apropiados para ello, del lado del heterocicloalquilo a través de todos los átomos de carbono o nitrógeno apropiados para ello. Los correspondientes subgrupos de alquilo y heterocicloalquilo también están comprendidos en la combinación de ambos radicales.

Por la expresión "sustituyente apropiado" se ha de entender un sustituyente que es adecuado, por un lado, debido a su valencia y, por otro, que lleva a un sistema con estabilidad química.

Por "profármaco" se ha de entender un principio activo en forma de su metabolito precursor. Se puede distinguir entre sistemas de soporte-profármaco, en parte de varias partes y sistemas de biotransformación. Estos últimos contienen el principio activo en una forma que requiere una metabolización química o una metabolización biológica. El experto en la materia conoce sistemas de profármacos de este tipo (Sloan, Kennet B.; Wasdo, Scott C. The role of prodrugs in penetration enhancement. Percutaneous Penetration Enhancers (2ª Edición) (2006), 51-64; Lloyd, Andrew W. Prodrugs. Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action (4ª Edición) (2006), 211-



232; Neervannan, Seshadri. Strategies to impact solubility and dissolution rate during drug lead optimization: salt selection and prodrug design approaches. American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108,110-113). Un profármaco adecuado contiene, por ejemplo, una sustancia de las fórmulas generales que está ligada a través de un

5 enlazador enzimáticamente dissociable (p. ej. carbamato, fosfato, N-glicósido o un grupo disulfuro a una sustancia mejoradora de la disolución (p.ej. tetraetilenglicol, sacáridos, aminoácidos). Sistemas de soporte-profármaco contienen el principio activo como tal, unidos a un grupo de enmascaramiento, que se puede separar mediante un mecanismo controlable de la forma más sencilla. La función de grupos de enmascaramiento, de

10 acuerdo con la invención, en los compuestos de acuerdo con la invención es la neutralización de la carga para una recogida mejorada de la célula. Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención se usen con un grupo de enmascaramiento, éste también puede influir adicionalmente sobre otros parámetros farmacológicos tales como, por ejemplo, la biodisponibilidad oral, la distribución de los tejidos, la

15 farmacocinética, así como la estabilidad ante fosfatasas inespecíficas. La liberación retardada del principio activo también puede conllevar un efecto de depósito. Además, puede manifestarse una metabolización modificada, con lo que se alcanza una mayor eficacia del principio activo o especificidad orgánica. En el caso de una formulación de profármaco el grupo de enmascaramiento o un grupo enlazador, que une el grupo de

20 enmascaramiento al principio activo, se elige de manera que el profármaco presente una hidrofilia suficiente como para ser disuelto en el suero sanguíneo, posea unas estabilidades química y enzimática suficientes como para acceder al lugar de acción, así como una hidrofilia tal que ésta sea adecuada para un transporte de la membrana controlado en la difusión. Además, debe permitir una liberación inducida química o

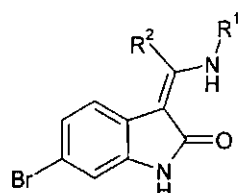
25 enzimáticamente del principio activo dentro de un período adecuado y, por supuesto, los componentes auxiliares liberados no deben presentar una toxicidad. En el sentido de la invención, sin embargo, también puede concebirse el compuesto sin una máscara ni un enlazador y una máscara en calidad de profármaco, el cual debe proporcionarse mediante procesos enzimáticos y bioquímicos primeramente a partir del compuesto

30 recogido en la célula.

Preparación de los compuestos conformes a la invención

1. Preparación de los compuestos intermedios y componentes

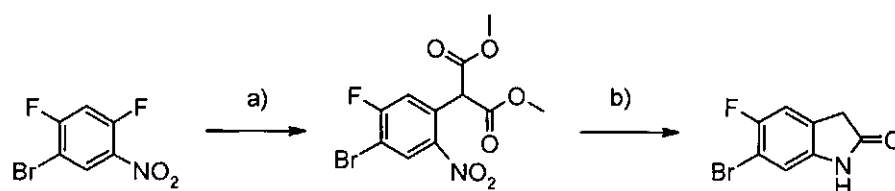
1.1. Compuestos intermedios de indolinona



Todos los compuestos intermedios de indolinona, no descritos explícitamente, se preparan utilizando componentes adquiribles en el comercio o conocidos por la bibliografía, según métodos de síntesis estándares a análogamente a las prescripciones en los documentos WO 2007/122219 y PCT/EP2008057149, partiendo de 6-bromoindolinona, cuya preparación se describe en el documento WO2004009547.

1.2. Otros compuestos intermedios

1.2.1. 5-fluoro-6-bromo-indolinona



- a) 1-bromo-2,4-difluoro-5-nitrobenzene (2 g) se mezcla con 30 mL de dioxano y 1,1 mL de malonato de dimetilo. Bajo enfriamiento mediante un baño de hielo se añaden, en porciones, 0,8 g de una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral. A continuación, se agita a TA hasta que haya finalizado la reacción. La mezcla de reacción se combina con 5 mL de solución saturada de NH_4Cl y se extrae varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan, se filtran y se liberan de los componentes volátiles en vacío. El producto bruto se emplea ulteriormente de forma directa.
- b) El producto bruto obtenido se mezcla con 700 mg de LiCl, 150 μL de agua y 50 mL de DMSO y se agita durante 3 h a 100 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfría hasta TA, se combina con solución saturada de sal común y se extrae varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secan, se filtran y se liberan de los componentes volátiles en vacío. A ello se añaden 20 mL de ácido acético, así como

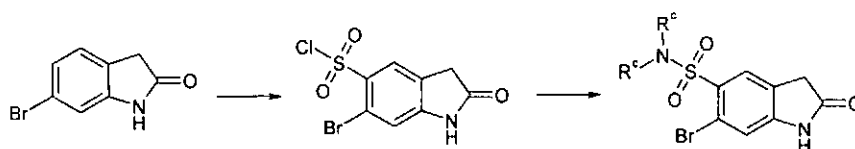


2 g de polvo de hierro y se calienta hasta 100 °C hasta que se haya formado 5-fluoro-6-bromo-indolinona. La mezcla de reacción se libera de los componentes volátiles, se combina con EtOAc, se filtra y el producto se aísla mediante cromatografía en fase normal.

5

1.2.2. Indolinonas 5-SO₂-sustituidas

a) Prescripción general para compuestos de 5-amino-sulfonilo



10

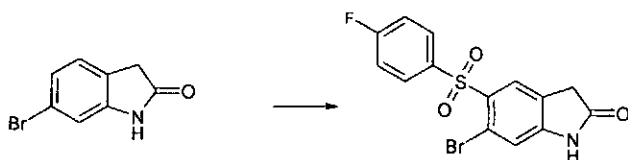
Se dispone ácido clorosulfónico (30 mL), se enfria hasta 0 °C y, bajo fuerte agitación, se mezcla con 8 g de 6-bromoindolinona. Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita durante otras 16 h a TA. La mezcla de reacción se vierte lentamente, bajo fuerte agitación, sobre hielo, el precipitado resultante se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío. Se obtiene cloruro de 6-bromoindolinona-5-sulfonilo como producto bruto, el cual se emplea ulteriormente de forma directa.

15

La amina correspondiente (1,62 mmol) se dispone en 2 mL de ACN junto con 2 eq. de iPr₂NEt. A ello se añade lentamente, bajo agitación, una mezcla a base de 500 mg de cloruro de 6-bromoindolinona-5-sulfonilo y 2 mL de ACN. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se extrae con agua y varias veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan, se filtran y se liberan de los componentes volátiles en vacío. El producto bruto obtenido se puede emplear ulteriormente de forma directa.

20

b) 6-bromo-5-(4-fluorofenilsulfonil)-indolinona



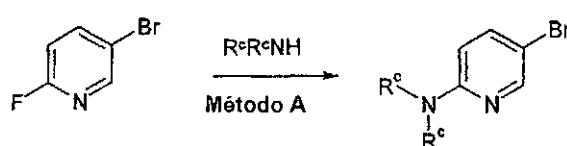
25

Cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (3,76 g) y cloruro de aluminio (10 g) se mezclan con 40 mL de 1,2-dicloroetano y se agitan durante 1 h a TA. A continuación, se añaden 4 g de 6-bromindolinona y la mezcla se agita durante 5 h a 55 °C. La mezcla de reacción se

combina con agua y EtOAc. La fase orgánica se separa y el producto se obtiene mediante cromatografía de fase inversa.

1.2.3. (5-bromopiridin-2-il)alquilaminas

5



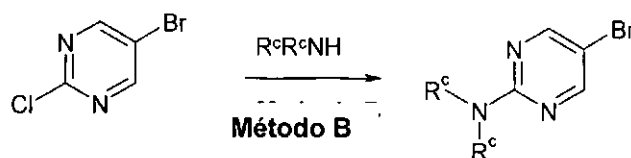
Método A) 5-bromopiridin-2-il)metilamina

2-fluoro-5-bromopiridina (2,00 g, 11,37 mmol), hidrocloreto de metilamina (1,92 g, 28,40 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (2,14 mL, 12,50 mmol) en NMP (10 mL) se agitan en un reactor de microondas durante 40 min a 140 °C. La mezcla bruta se purifica mediante cromatografía en fase normal.

Rendimiento: 1,33 g (63%).

1.2.4. (5-bromopirimidin-2-il)alquilaminas

15



Método B) 5-bromopirimidin-2-il)metilamina

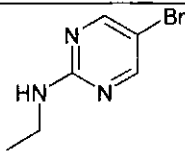
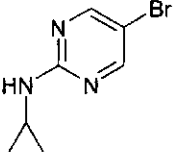
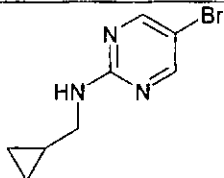
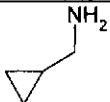
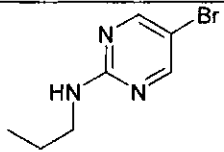
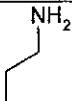
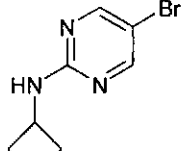
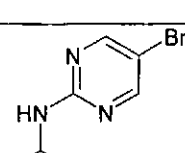
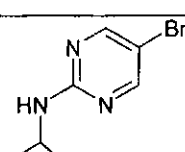
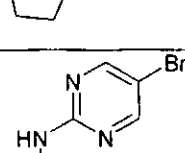
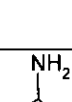
5-bromo-2-cloropirimidina (2,00 g, 10,34 mmol), metilamina (al 41 % en agua, 2,00 mL, 23,78 mmol) y carbonato de potasio (1,43 g, 10,34 mmol) en *terc.*-butanol (4 mL)/THF (4 mL) se agitan en un reactor de microondas durante 15 min a 150 °C. La mezcla bruta se diluye con DCM, la fase orgánica se lava con solución semisaturada de carbonato de potasio y agua, se lava, filtra y se concentra por evaporación.

Rendimiento: 1,90 g (98%).

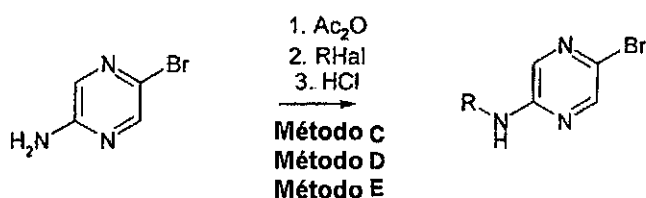
25

En el caso de la preparación de componentes análogos puede ser necesario, en función de la amina elegida, un aumento de la temperatura de reacción o del tiempo de retención o la adición ulterior de amina para una conversión completa.

61

N.º	Producto	Amina	Rendimiento [%]
Z1			98
Z2			96
Z3			98
Z4			97
Z5			97
Z6			98
Z7			cuant.
Z8			cuant.

1.2.5. (5-bromopirazin-2-il)alquilaminas



Método C) N-(5-bromopirazin-2-il)acetamida

2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,87 mmol) se agita en anhídrido de ácido acético (5 mL) durante 12 h a TA. El sólido resultante se separa por filtración, se digiere con tolueno y se seca.

Rendimiento: 540 mg (98 %)

Método D) N-(5-bromopirazin-2-il)-N-alquilacetamida

N-(5-bromopirazin-2-il)acetamida se agita con 6 – 8 eq. de halogenuro de alquilo y 1,5 - 3 eq. de carbonato de potasio en ACN (1 mL/ 100 mL de precursor) en un reactor de microondas durante 20 min a 130 °C. La mezcla de reacción se reparte entre DCM y agua, la fase orgánica se lava con solución semisaturada de carbonato de potasio y agua, se lava, filtra y se concentra por evaporación.

N.º	Producto	Halogenuro de alquilo	Rendimiento [%]
Z9			85
Z10			cuant.
Z11			cuant.

Método E) (5-bromopirazin-2-il)alquilaminas

69

N-(5-bromopirazin-2-il)-*N*-alquilacetamida (120 mg) se agita en agua (200 μ L)/HCl conc. (200 μ L)/isopropanol (100 μ L) en un reactor de microondas durante 10 min a 85 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se emplea, sin purificación adicional, directamente en la siguiente etapa.

5

1.3. Otros compuestos intermedios

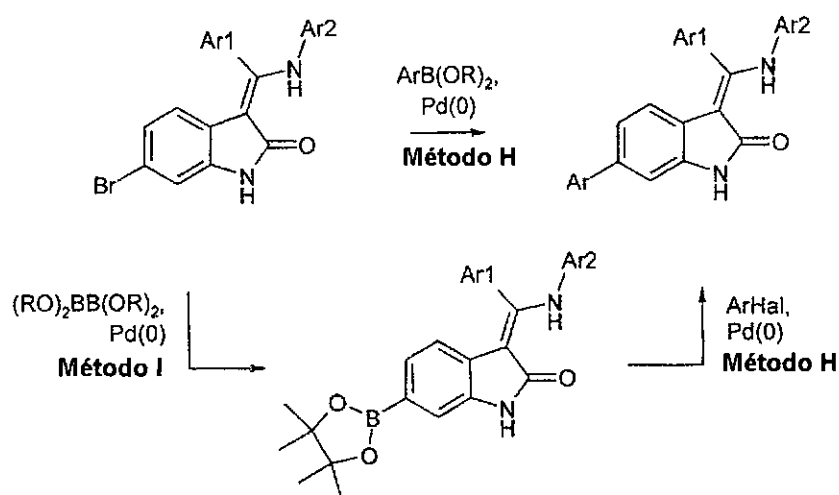
1.3.1. Amidas de ácido propiónico

Las amidas de ácido propiónico utilizadas se preparan análogamente a la síntesis, conocida por la bibliografía, de *N*-metilamida del ácido propiónico (p.ej. Journal of Organic Chemistry 1998, 63(15), 5050-5058) o análogamente a la síntesis, conocida por la bibliografía, de *N*-fenilamida del ácido propiónico (p. ej. Synthetic Communications 1993, 23(14), 2003-2010).

2. Preparación de los compuestos finales

2.1. Variación del sustituyente arilo

15



Método H) Reacción de derivados de 6-bromoindolinona con ácidos arilborónicos o ésteres de ácidos arilborónicos

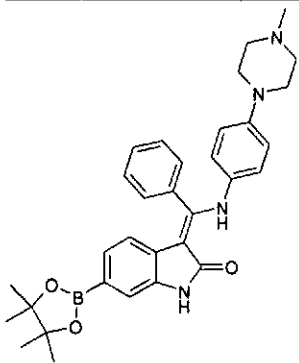
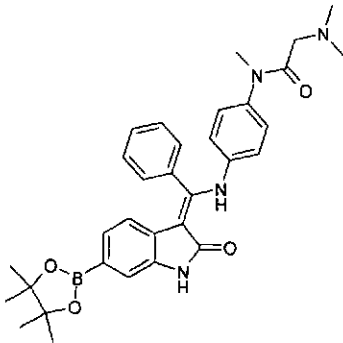
6-bromoindolinona, ácido arilborónico o éster de ácido arilborónico (1,1 eq.) y tetrakis(trifenilfosfinapaladio) (0,01 – 0,03 eq.) se agitan en MeOH (2 mL/1 mmol de precursor)/ dioxano (2 mL/1 mmol de precursor)/solución de carbonato de potasio 2 M (1 mL/1 mmol de precursor) en un reactor de microondas durante 10 min a 120 $^{\circ}$ C. La

20

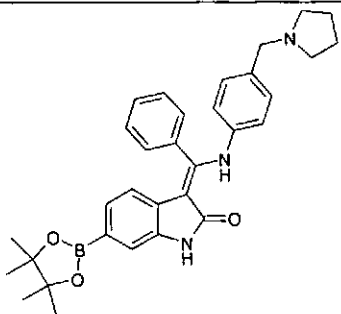
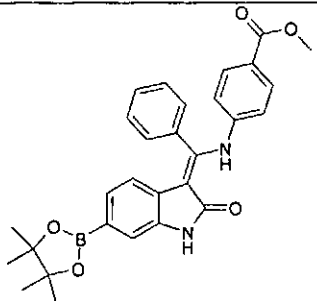
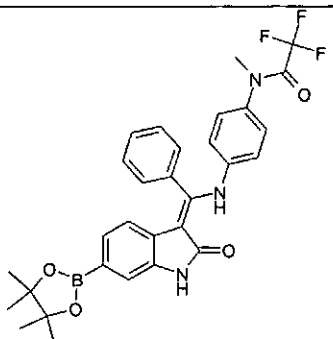
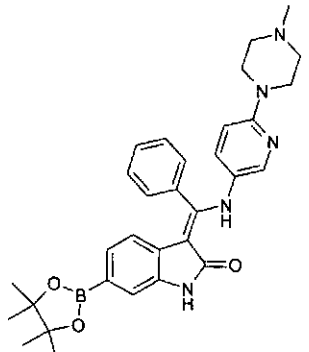
mezcla de reacción se acidifica con ácido trifluoroacético, se filtra y se purifica mediante RP-HPLC preparativa/MS.

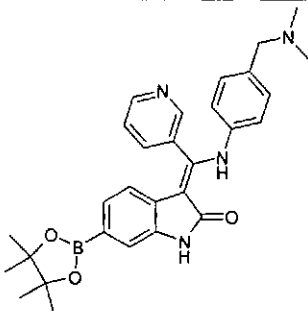
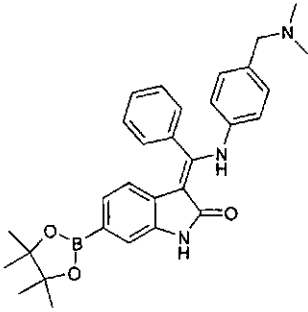
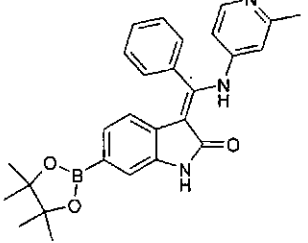
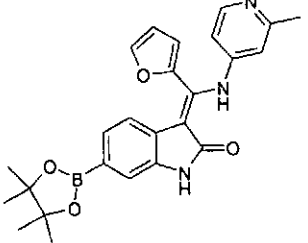
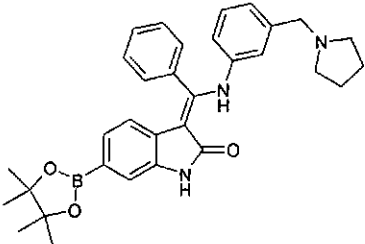
Método I) Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolinonas

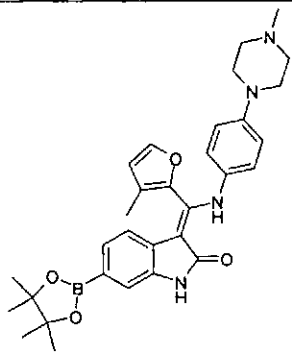
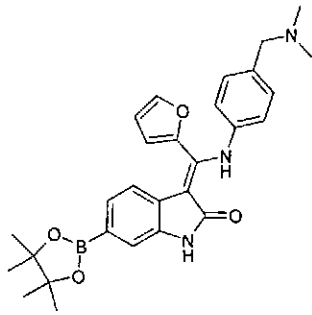
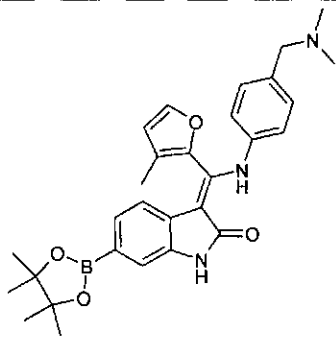
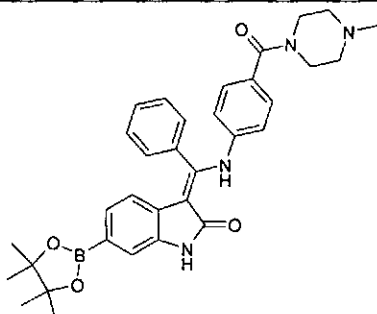
- 5 6-bromoindolinona, bis(pinacolato)diborona (1,1 eq.), acetato de potasio (2,0 eq.) y $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,02 – 0,03 eq.) se agitan en una mezcla a base de dioxano anhidro (5 mL/1 g de precursor) y MeOH anhidro (5 mL/1 g de precursor) en un reactor de microondas durante 20 min a 100 °C. La mezcla de reacción se reparte entre DCM y agua, la fase orgánica se lava con solución semisaturada de carbonato de potasio y
- 10 agua, se lava, filtra y se concentra por evaporación. El producto bruto se purifica eventualmente por cromatografía o mediante cristalización.

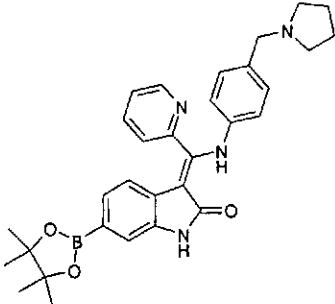
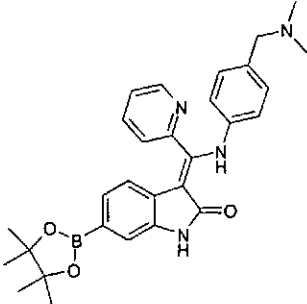
Nº	Producto	Rendimiento [%]
1		60
2		44

63

Nº	Producto	Rendimiento [%]
3		42
4		75
5		75
6		62

Nº	Producto	Rendimiento [%]
7		33
8		38
9		88
10		26
11		84

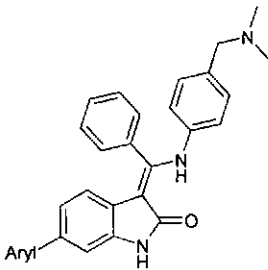
Nº	Producto	Rendimiento [%]
12		96
13		69
14		95
15		86

Nº	Producto	Rendimiento [%]
16		86
17		59

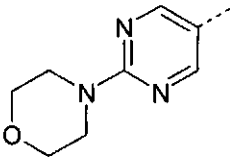
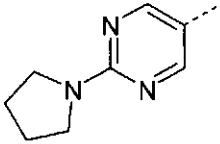
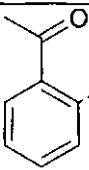
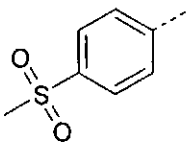
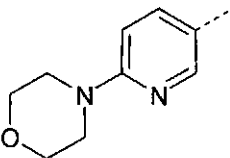
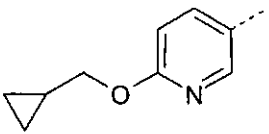
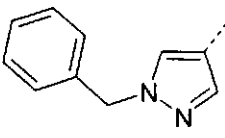
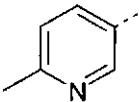
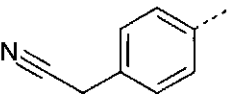
La reacción de ácidos o ésteres de ácidos indolinona-6-borónicos con halogenuros de arilo se efectúa según el Método H.

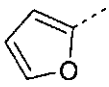
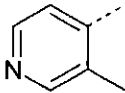
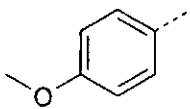
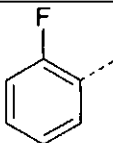
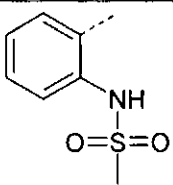
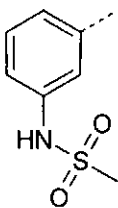
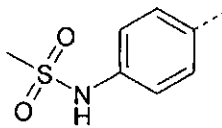
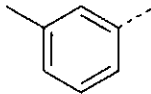
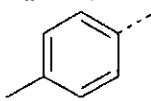
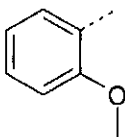


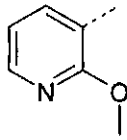
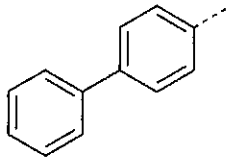
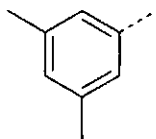
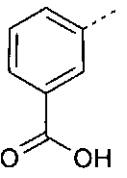
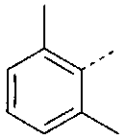
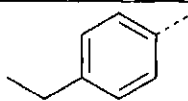
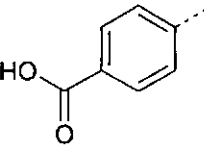
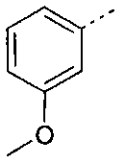
Ejemplos 1 – 73

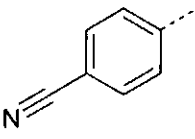
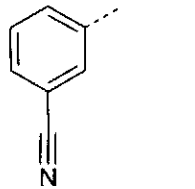
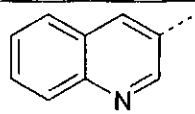
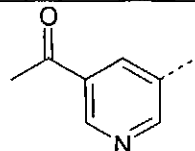
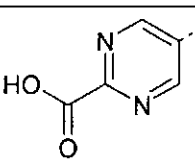
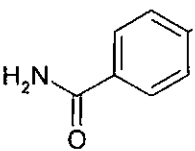
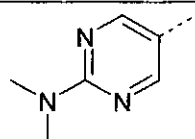
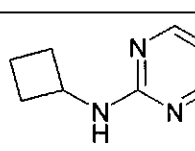
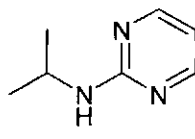


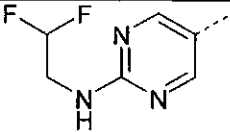
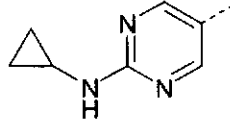
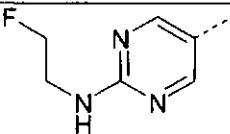
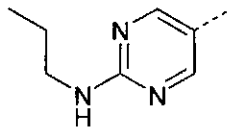
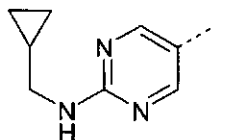
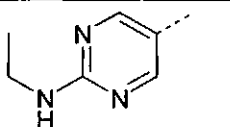
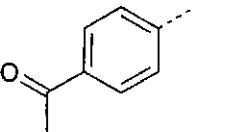
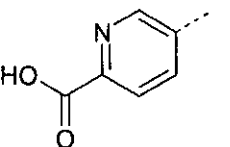
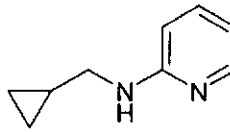
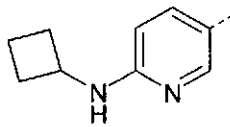
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
1		2,18	491	298
2		2,25	517	296
3		2,38	443 (fragmento)	392, 288
4		2,57	415 (fragmento)	386, 285
5		2,26	490	398, 295
6		2,35	490	398, 297
7		2,30	420 (fragmento)	390, 289
8		2,16	476	397, 294

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
9		2,28	488 (fragmento)	395, 294
10		2,34	517	398, 295
11		2,35	443 (fragmento)	390, 286
12		2,21	524	397, 311
13		2,49	401 (fragmento)	392, 291
14		2,28	532	398, 295
15		2,58	517	391, 288
16		2,34	481 (fragmento)	396, 288
17		2,20	461	390, 292
18		2,35	440 (fragmento)	393, 293

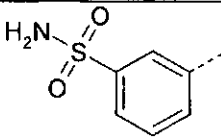
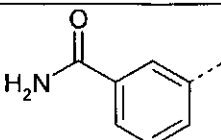
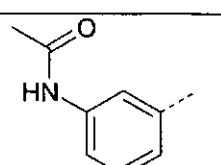
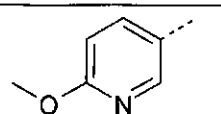
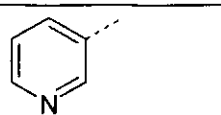
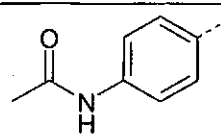
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
19		2,38	391 (fragmento)	297
20		2,16	461	388, 287
21		2,46	431 (fragmento)	393, 288
22		2,49	419 (fragmento)	389, 289
23		2,23	539	385, 287
24		2,19	494 (fragmento)	392, 293
25		2,15	494 (fragmento)	394, 293
26		2,57	415 (fragmento)	392, 291
27		2,59	415 (fragmento)	393, 290
28		2,46	431 (fragmento)	389, 288

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
29		2,33	432 (fragmento)	390, 291
30		2,34	434 [M-H] ⁻	394, 289
31		2,78	477 (fragmento)	397, 291
32		2,68	429 (fragmento)	392, 291
33		1,75	445 (fragmento)	392, 291
34		2,63	429 (fragmento)	384, 283
35		2,69	429 (fragmento)	392, 291
36		1,70	445 (fragmento)	394, 299
37		2,47	431 (fragmento)	392, 292

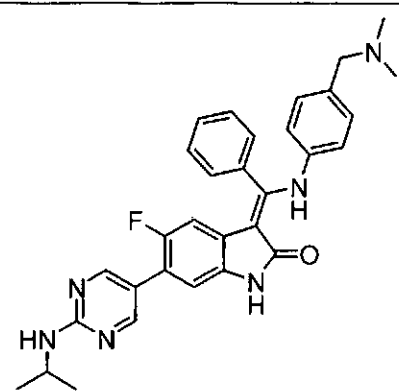
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
38		2,41	426 (fragmento)	399, 320
39		2,41	471	391, 292
40		2,36	497	396, 275
41		2,11	489	393, 289
42		1,59	492	396
43		2,01	489	395, 305
44		2,32	491	396, 294
45		2,36	517	394, 290
46		2,32	505	394, 292

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
47		2,25	527	393, 290
48		2,17	503	395, 291
49		2,17	507 [M-H]	395, 291
50		2,31	505	395, 292
51		2,34	517	395, 292
52		2,20	491	395, 292
53		2,34	443 (fragmento)	399
54		1,64	491	397
55		2,37	516	398, 294, 248
56		2,42	516	396, 294, 248

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
57		2,38	504	398, 292, 248
58		2,37	504	396, 294, 250
59		2,32	502	396, 294
60		2,06	501	395, 293
61		1,96	436	395, 287
62		2,11	504	393, 297
63		2,17	477	392, 292
64		2,43	512	392, 292
65		2,38	553	390, 291
66		2,02	462	395, 291

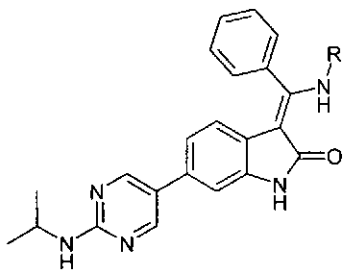
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
67		2,11	525	392, 291
68		2,06	489	392, 291
69		2,16	503	392, 292
70		2,34	477	392, 288
71		2,12	447	391, 293
72		2,13	503	393, 296

De manera análoga a la síntesis del Ej. 46 se obtiene el compuesto siguiente, partiendo de 5-fluoro-6-bromoindolinona.

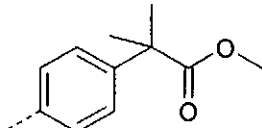
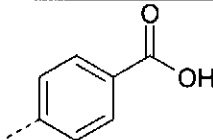
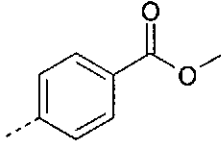
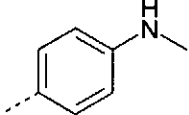
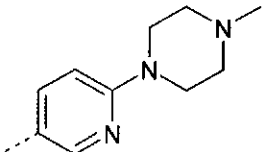
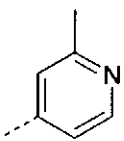
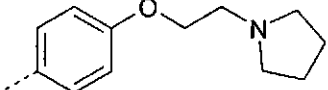
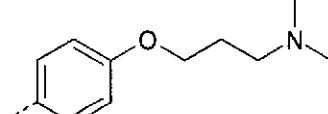
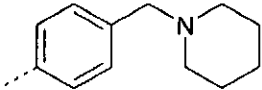
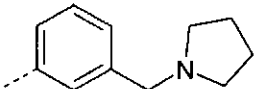
N.º	Estructura	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
73		2,30	523	395

69

Ejemplos 74 – 94

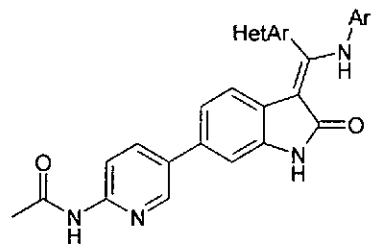


N.º	R	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
74		2,46	530 [M-H]	396, 290
75		2,01	562	396, 291
76		2,19	460 (fragmento)	396, 291
77		2,1	456	368, 288
78		2,27	592	368, 288
79		2,21	469	368, 288
80		1,42	522	399, 292, 246
81		1,62	534	395, 291

N.º	R	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
82		2,47	548	395, 291
83		1,44	492	398, 292
84		2,38	506	292
85		2,26	477	395, 291
86		2,13	547	392, 290
87		2,13	463	292
88		2,40	561	390, 291
89		2,39	549	390, 290, 244
90		2,56	545	395, 291
91		2,40	531	392, 292

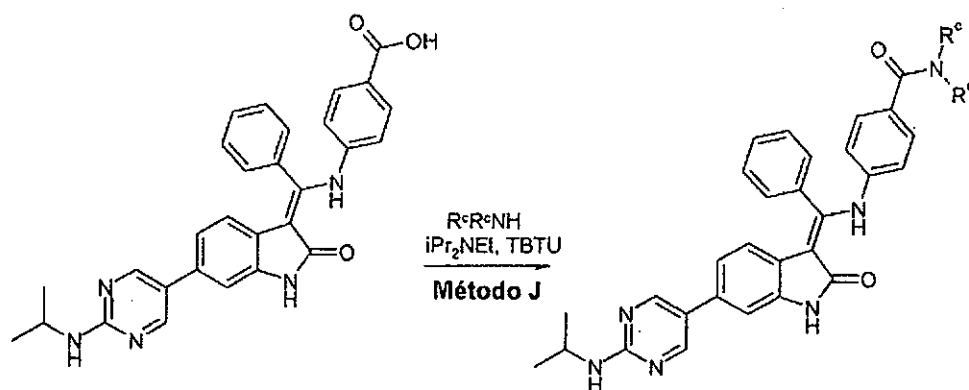
N.º	R	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
92		1,94	546.3	291
93		1,98	560.3	291
94		1,88	503	393, 290

Ejemplos 95 – 98



N.º	HetAr	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
95			2,03	494	293
96			2,06	508	296
97			1,97	531	395, 296
98			1,80	505	393, 301

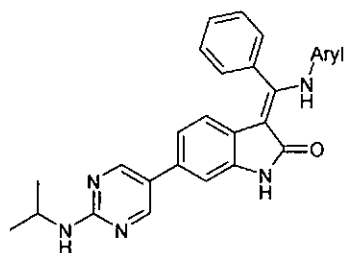
2.2. Síntesis de amidas



Método J) Reacción de ácidos carboxílicos para dar carboxamidas

Trietilamina (3,0 equivalentes) se añade a una solución del ácido carboxílico y (1,3 equivalentes) en DMSO o NMP anhidro (5 – 7 μ L/1 mg de ácido carboxílico) y se agita durante 15 min a TA. Se añade la amina (1,5 equivalentes) y se agita durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se acidifica con ácido trifluoroacético, se filtra y se purifica mediante RP-HPLC preparativa/MS.

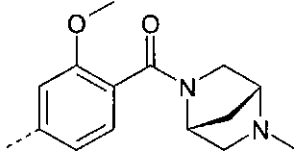
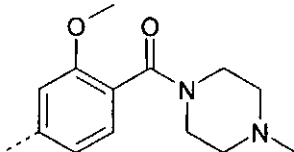
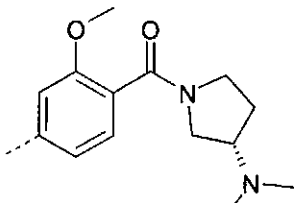
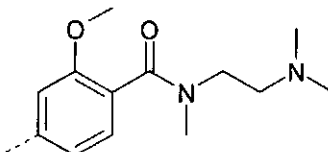
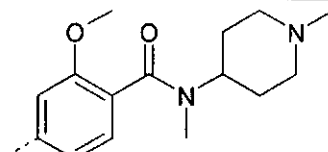
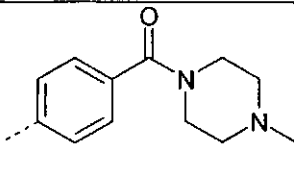
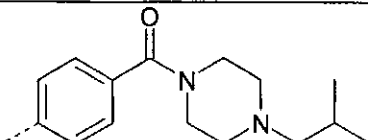
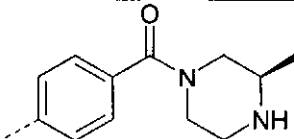
Ejemplos 99 – 140

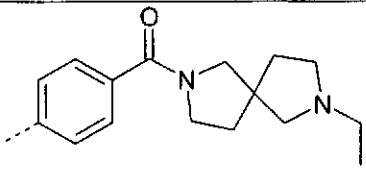
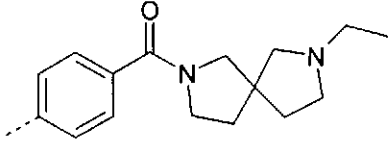
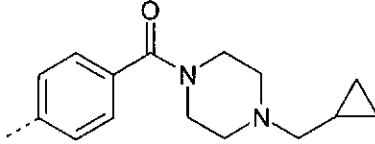
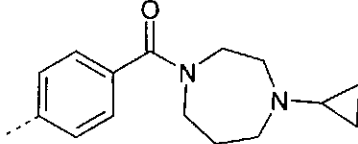
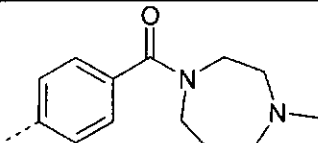
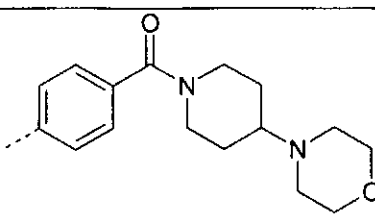
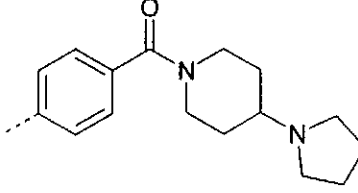
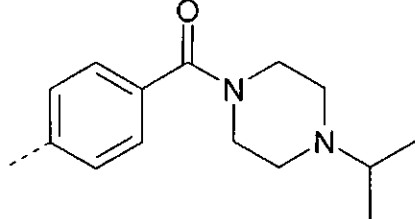


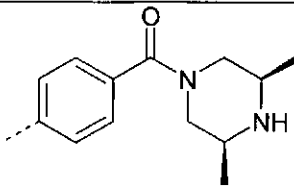
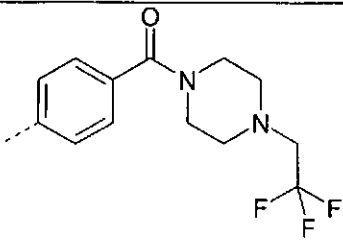
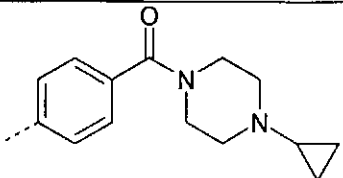
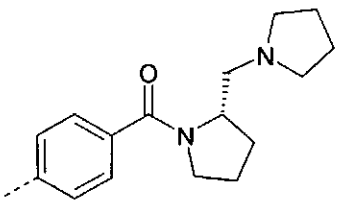
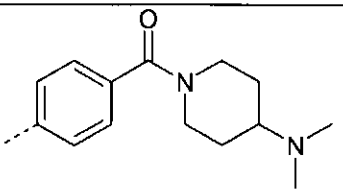
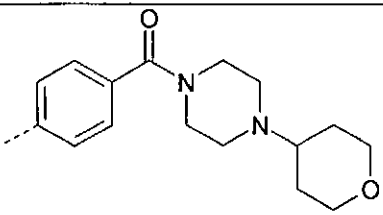
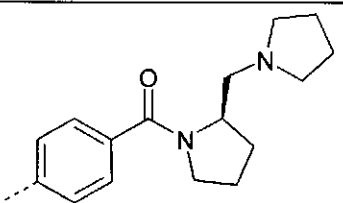
10

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
99		2,14	616	394, 292, 246
100		2,20	630	396, 292, 246

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
101		2,20	630	394, 292, 246
102		2,22	630	396, 290, 244
103		2,26	644	397, 292
104		2,23	658	399, 292
105		2,07	618	399, 292
106		2,22	632	399, 292
107		2,14	632	399, 291

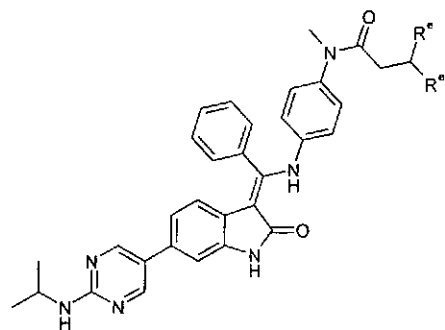
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nm]
108		2,00	616	399, 292
109		2,06	604	399, 292
110		2,07	618	399, 292
111		2,11	606	399, 292
112		2,09	632	399, 291
113		1,16	588	399, 291
114		2,47	616	399, 291
115		1,99	574	398, 292

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
116		2,13	614	399, 291
117		2,22	628	398, 291
118		2,24	614	399, 292
119		2,26	614	399, 292
120		2,06	588	399, 292
121		2,06	644	399, 292
122		2,25	628	399, 292
123		2,21	602	399, 292

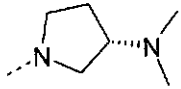
N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
124		2,05	588	399, 292
125		2,34	642	399, 291
126		2,24	600	399, 292
127		2,33	628	399, 292
128		2,11	602	399, 292
129		2,06	644	292
130		2,33	628	398, 292

N.º	Arilo	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
131		1,99	586	399, 293
132		1,95	560	399, 292
133		2,00	574	397, 293
134		2,10	562	399, 292
135		2,05	574	399, 291
136		2,07	588	399, 292
137		2,08	588	399, 292
138		2,10	576	398, 292

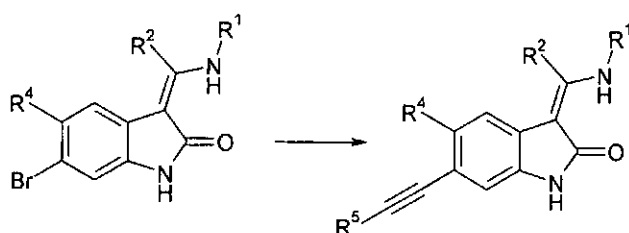
Ejemplos 141 – 150



N.º	NR ^e R ^e	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
141		2,21	588	396, 292
142		2,06	617	396, 291
143		2,06	617	394, 292
144		2,15	574	396, 291
145		2,18	631	398, 292
146		2,08	604	396, 291
147		2,26	590	395, 291
148		2,04	603	396, 291
149		2,17	576	396, 292

N.º	NR ^e R ^e	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UV _{max} [nM]
150		2,13	631	397, 292

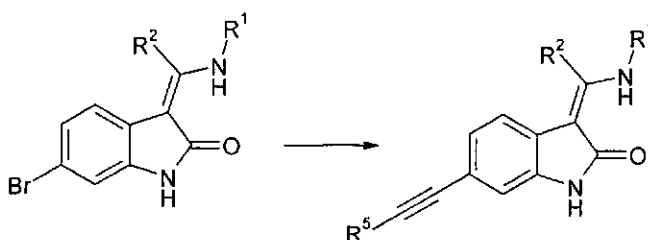
2.4. Síntesis de los Ejemplos 150 - 158 – Prescripción general



5 La 6-bromoindolinona (92 µmol), correspondientemente sustituida, se mezcla, bajo argón, con el correspondiente alquino (360 µmol), CuI (18 µmol), 0,5 mL de NMP o DMSO, 93 µL de trietilamina y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9 µmol). Se calienta hasta 80 – 100 °C y se agita durante 1 - 12 h, hasta que se haya formado el producto deseado. Mediante cromatografía RP se aísla el producto.

10

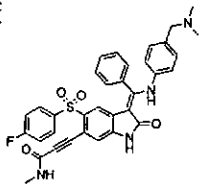
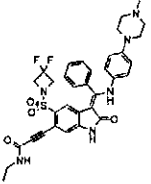
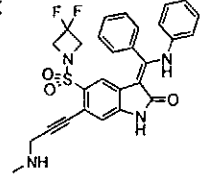
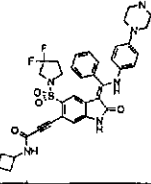
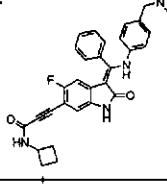
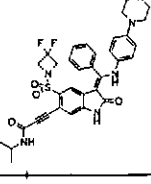
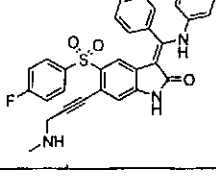
2.5. Síntesis de los Ejemplos 159 - 175 – Prescripción general



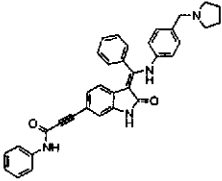
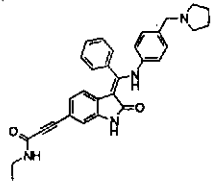
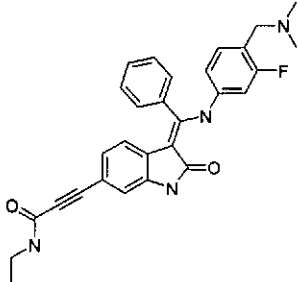
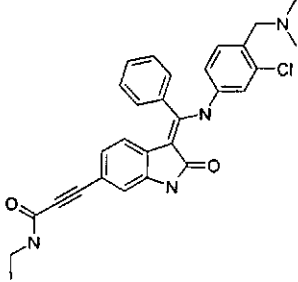
15 La 6-bromoindolinona (134 µmol), correspondientemente sustituida, se mezcla, bajo argón, con *tert*-butildifenilfosfina (27 µmol), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (202 µmol), 600 µL de NMP y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (13 µmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 85 °C y, después de unos pocos minutos, se añade lentamente gota a gota una mezcla de 403 µmol del correspondiente alquino, 300 µL de NMP y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (404 µmol). Se agita hasta que se haya formado el producto, se enfría

hasta TA, se diluye con ACN y se neutraliza con HCl 1 N. Los componentes volátiles se retiran y el producto se aísla mediante cromatografía RP.

Ejemplos 151 – 175

N.º	Estructura	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UVmax [nm]
1f		2,12	609	401
152		2,06	661	401
1f		2,13	535	387
154		2,18	[M-H] ⁻ 699	405
15f		2,27	509	390
156		2,13	675	402
1		2,17	538	390

N.º	Estructura	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UVmax [nm]
15		2,06	469	396
1f		1,86	477	396
1e		1,78	506	402
1i		2,08	513	
16		1,82	465	396
1l		2,03	505	398
16		1,96	546	402
1f		1,96	491	397

N.º	Estructura	t _{ret} [min]	[M+H] ⁺	UVmax [nM]
1		2,23	[M-H] ⁻ 537	400
1'		1,73	491	396
176		1,99	483	398
177		2,11	499/501	398

3. Abreviaturas utilizadas

ACN	Acetonitrilo
eq.	equivalente(s)
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
iPr ₂ NEt	diisopropiletilamina (base de Hünig)
H	hora(s)
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento

conc.	concentrado(a)
iPrOH	Isopropanol
M	Molar
MeOH	Metanol
min	minuto(s)
mL	Mililitro
MS	espectrometría de masas
N	Normal
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
<i>terc</i>	Terciario
THF	Tetrahidrofurano
<i>t</i> _{Ret}	tiempo de retención

4. Analítica por HPLC

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: 1100 Series LC/MSD (API-ES +/- 3000V, cuadrupolar, G1946D);

5 Ajustes de la señal por MSD: Scan pos 120-900, Scan neg 120-900

Columna: Phenomenex; Part No.00M-4439-BO-CE; Gemini 3µ C18 110Å; columna de 20 mm x 2,0 mm

eluyente:

A: NH₄HCO₃ 5 mM/ NH₃ 20 mM (pH=9,5)

10 B: acetonitrilo calidad HPLC

Detección:

Señal: UV 254 nm (ancho de banda 1, sin referencia)

Espectro: intervalo: 250 - 400 nm; escalón: 1 nm

Anchura del pico < 0,01 min (0,1 s)

15 Inyección: 10 µL de inyección estándar

Método LCMSBAS1

Flujo: 1.0 ml/min

Temp. de la columna: 40°C

gradiente de la bomba: 0,0 – 2,5 min 5 % -> 95 % de disolvente B

2,5 – 2,8 min	95 % de disolvente B
2,8 – 3,1 min	95 % -> 5 % de disolvente B

Los compuestos que eluyen con el pico de inyección, obtienen el tiempo de retención $t_{Ret} = 0,0$ min.

- 5 Los siguientes ejemplos describen la acción biológica de los compuestos conformes a la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ejemplo del ensayo de quinasa Aurora-B

- Se desarrolló un ensayo de inhibición enzimática radiactiva, que utiliza N-terminal
10 recombinante que expresa E.coli con una proteína de tipo salvaje Aurora B de *Xenopus laevis* provista de GST-tag (aminoácidos 60-361) en complejo con INCENP de *Xenopus laevis* (aminoácidos 790-847), que se obtiene y purifica de bacterias. De forma equivalente, también se puede usar un mutante de Aurora B de *Xenopus laevis* (G96V) en complejo con INCENP⁷⁹⁰⁻⁸⁴⁷ de *Xenopus laevis*.
15

Expresión y purificación

- La secuencia que codifica Aurora-B⁶⁰⁻³⁶¹ de *Xenopus laevis* se clona en una versión modificada de pGEX-6T (Amersham Biotech) a través de sitios de corte de BamHI y Sall. El vector contiene dos casetes de clonación que están separadas por un
20 sitio de unión ribosomal, lo cual permite la expresión bicistrónica. En esta configuración, se expresa Aurora B de *Xenopus laevis* del primer casete que expresa INCENP⁷⁹⁰⁻⁸⁴⁷ de *Xenopus laevis* del segundo casete. El vector resultante es pAUB-IN⁸⁴⁷.

- Primeramente se co-transforma la cepa BL21 (DE3) de E.coli con el plásmido adyuvante pUBS520 y pAUB-IN⁸⁴⁷, tras lo cual se induce la expresión de proteínas
25 mediante IPTG 0,3 mM a una DO₆₀₀ de 0,45 - 0,7. La expresión se reanuda luego durante aprox. 12 - 16 h a 23 - 25 °C bajo sacudimiento.

- Las bacterias se centrifugan más tarde y el sedimento en tampón de lisis (Tris/Cl 50 mM pH 7,6, NaCl 300 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, 5 % de glicerol, comprimidos de inhibidor de proteasa completo de Roche) se desintegra con ayuda de ultrasonido,
30 empleando 20-30 mL de tampón de lisis por litro de cultivo de E.coli. La desintegración se libera por centrifugación (12000 rpm, 45-60 min, rotor JA20) de desechos. El sobrenadante se incuba con 300 µL de GST Sepharose Fast Flow equilibrado (Amersham Biosciences) por litro de cultivo de E. coli durante 4 - 5 h a 4 °C. Después, el material de la columna se lava con 30 volúmenes de tampón de lisis y, a continuación, se

equilibra con 30 volúmenes de tampón de disociación (Tris/Cl 50 mM pH 7,6, NaCl 150 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM). Para separar el GST-tag de Aurora B, se emplean 10 unidades de proteasa Prescission (Amersham Biosciences) por miligramo de sustrato y se incuba durante 16 h a 4 °C. El sobrenadante, que contiene el producto de disociación, se carga en una columna Resource Q (Amersham Biosciences) de 6 mL equilibrada con tampón de intercambio de iones (Tris/Cl 50 mM, pH 7,6, NaCl 150 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM). El complejo Aurora B/INCENP se capta en el paso que se concentra y se carga en una columna de cromatografía por exclusión de tamaño Superdex 200 (SEC) que está equilibrada con tampón SEC (Tris/Cl 10 mM pH 7,6, NaCl 150 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM). Se recogen las fracciones que contienen el complejo AuroraB /INCENP, se reúnen y se concentran, mediante concentradores Vivaspin (exclusión del PM 3000-5000 Da) a una concentración final de 12 mg/mL. Se transfieren alícuotas (por ejemplo, 240 ng/μL) para los ensayos de quinasa de esta solución madre en tampón de enfriamiento (Tris/Cl 50 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, EDTA 0,1 mM, 0,03% de Brij-35, 10% de glicerol, DTT 1 mM) y se conserva a -80 °C.

Ensayo de quinasa

Las sustancias de ensayo se disponen en una placa de polipropileno (96 cavidades, Greiner #655 201) para cubrir un marco de concentración de 10 μM - 0,0001 μM. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 5%. A los 10 μL de sustancia de ensayo dispuestos en 25% de DMSO se pipetea 30 μL de mezcla de proteína (Tris/Cl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 25 mM, NaCl 25 mM, 166 μM de ATP, 10 ng de complejo de Aurora B/INCENP de *Xenopus laevis* en tampón de enfriamiento) y se incuba durante 15 min a TA. Luego se añaden 10 μL de mezcla de péptidos (Tris/Cl 100 mM pH 7,5, MgCl₂ 50 mM, NaCl 50 mM, NaF 5 mM, DTT 5 mM, 1 μCi de gamma-P33-ATP [Amersham], 50 μM de péptido de sustrato [biotina-EPLERRLSLVPDS o sus multímeros, o biotina-EPLERRLSLVPKM o sus multímeros, o bien biotina-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG]). La reacción se incuba durante 75 min (TA) y se detiene por adición de 180 μL de 6,4 % de ácido tricloroacético y se incuba durante 20 min sobre hielo. Una placa de filtración Multiscreen (Millipore, MAIP NOB10) se equilibra primero con 100 μL de EtOH al 70% y más tarde con 180 μL de ácido tricloroacético y los líquidos se eliminan con un aparato de aspiración apropiado. Después se añade la reacción de quinasa detenida. Después de 5 etapas de lavado con, cada vez, 180 μL de ácido tricloroacético al 1 %, se seca la parte inferior de la placa (10-

20 min a 55 °C) y se añaden 25 µL de combinado de centelleo (Microscint, Packard # 6013611). El gamma-fosfato incorporado se cuantifica con ayuda de un contador de centelleo de líquidos Wallac 1450 Microbeta. Como controles sirven muestras sin sustancia de ensayo o sin péptido de sustrato. Los valores CI_{50} se calculan por medio del software Graph Pad Prism.

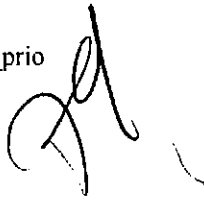
La acción antiproliferativa de los compuestos conformes a la invención se determina en el ensayo de proliferación en células tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis del ciclo celular, por ejemplo en células tumorales NCI-H460. En ambos métodos de ensayo, los compuestos 1-175 muestran una eficacia de buena a muy buena, es decir, por ejemplo un valor de CE_{50} en el ensayo de proliferación de NCI-H460, inferior a 5 µmol/L, por lo general inferior a 1 µmol/L.

Medición de la inhibición de la proliferación en células humanas tumorales cultivadas

Para la medición de la proliferación en células tumorales humanas cultivadas se cultivan células de la cepa de células tumorales pulmonares NCI-H460 (adquiridas de American Type Culture Collection (ATCC)) en medio RPMI 1640 (Gibco) y suero fetal de ternero al 10% (Gibco), y se las cosecha en la fase de crecimiento logarítmico. A continuación, se introducen las células NCI-H460 en placas de fondo plano de 96 pocillos (Falcon) con una densidad de 1000 células por pocillo en medio RPMI 1640 y se incuban durante la noche en una incubadora (a 37 °C y 5 % de CO_2). Las sustancias activas se añaden en diversas concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final de DMSO: 0,1%) a las células. Al cabo de 72 h de incubación, a cada pocillo se añaden 20 µL de reactivo AlamarBlue (AccuMed International), y las células se incuban durante otras 5-7 h. Después de la incubación se determina la conversión de color del reactivo AlamarBlue en un espectrofotómetro de fluorescencia Wallac Microbeta. Los valores de CE_{50} se calculan mediante algoritmos Estandar de Levenburg Marquard (Graf Pad Prism).

Los análisis de los ciclos de las células se llevaron a cabo mediante análisis de FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter, Clasificador de Células Activado por Fluorescencia) o mediante Cellomics Array Scan (CellCycle Análisis – análisis del ciclo celular).

Análisis de FACS



El yoduro de propidio (PI) se une estequiométricamente a ADN de doble cadena, y por ello es adecuado para determinar la proporción de células en la fase G1, S y G2/M del ciclo celular en base al contenido en ADN celular. Las células en la fase G0 y G1 tienen un contenido de ADN diploide (2N), mientras que las células en la fase G2 o en la mitosis tienen un contenido 4N de ADN.

Para una tinción con PI se siembran por ejemplo $1,75 \times 10^6$ células NCI-H460 en un vial de cultivo celular de 75 cm^2 , después de 24 h se añade DMSO al 0,1% como control, o la sustancia en diversas concentraciones (en DMSO al 0,1%). Las células se cultivan durante 42 h con la sustancia o con DMSO. A continuación se desprenden las células con tripsina, y se las centrifuga. El sedimento celular se lava con solución tamponada de cloruro de sodio (PBS), y las células se fijan seguidamente con etanol al 80% a -20°C durante al menos 2 h. Después de otra etapa de lavado con PBS se permeabilizan las células con Triton-X100 (Sigma; al 0.25% en PBS) durante 5 min sobre hielo, y seguidamente se incuban con una solución de PI (Sigma; $10 \mu\text{g/ml}$) y RNAsa (Serva; 1 mg/ml) en la relación 9/1 durante al menos 20 min en la oscuridad.

La medición de ADN tiene lugar en un analizador Becton Dickinson FACS, con un láser de argón (500 mW, emisión 488 nm), la recopilación de datos y la evaluación de datos tiene lugar mediante el programa DNA Cell Quest (BD).

20 Barrido de Cellomics Array Scan

Se sembraron células NCI-H460 en placas de fondo plano de 96 pocillos (Falcon) en Medio RPMI 1640 (Gibco) con suero fetal de ternero al 10% (Gibco) con una densidad de 2.000 células por pocillo, y se incubaron durante la noche en una incubadora (a 37°C y bajo 5 % de CO_2). Las sustancias activas se añaden en diversas concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final de DMSO: 0,1%) a las células. Después de 42 h de incubación se retira el medio por succión, las células se fijan durante 10 min con solución de formaldehído al 4% y Triton X-100 (1:200 en PBS) a TA, y al mismo tiempo se las permeabiliza, y seguidamente se las lava dos veces con una solución de BSA al 0,3 % (Calbiochem). Seguidamente tiene lugar la tinción del ADN mediante adición de $50 \mu\text{L/pocillo}$ de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; Molecular Probes) en una concentración final de 300 nM durante 1 h a TA en la oscuridad. A continuación se lava cuidadosamente dos veces con PBS, se despegan las placas con láminas adhesivas negras y se analiza en Cellomics ArrayScan mediante el programa CellCycle BioApplication, y se visualiza y evalúa mediante Spotfire.

Tal como pudo demostrarse mediante tinción de ADN con subsiguiente análisis de FACS o de Cellomics Array Scan, la inhibición de la proliferación determinada por los compuestos conformes a la invención está mediada ante todo por errores en la segregación de cromosomas. Debido a la acumulación de segregaciones erróneas se
5 llega a una poliploidía masiva, que en última instancia puede desembocar en una inhibición de la proliferación e inclusive en una apoptosis. En virtud de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes a la invención de la fórmula general (I), sus isómeros y sus sales fisiológicamente aceptables, así como sus polimorfos, son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una
10 proliferación excesiva o anormal de las células.

Las sustancias de la presente invención son quinasas inhibitoras Aurora. En virtud de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (I), sus isómeros y sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación excesiva o anómala de las
15 células.

A enfermedades de este tipo pertenecen, por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo, HIV y sarcoma de Kaposi), inflamación y enfermedades autoinmunes (por ejemplo, colitis, artritis, mal de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas), infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias, leucemia, linfoma y tumores sólidos
20 (por ejemplo, carcinomas y sarcomas), enfermedades cutáneas (por ejemplo, psoriasis), enfermedades basadas en hiperplasia que están caracterizadas por un aumento de la cantidad de células (por ejemplo, fibroblastos, hepatocitos, huesos y células de la médula ósea, cartílagos o células de la musculatura lisa o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia del endometrio); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por
25 ejemplo, restenosis e hipertrofia).

A modo de ejemplo, se pueden tratar las siguientes enfermedades cancerosas con compuestos conformes a la invención, pero sin estar limitados a ellos: tumores cerebrales tales como, por ejemplo, neurinomas acústicos, astrocitomas, tales como astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplasmático, astrocitoma
30 gemistocitario, astrocitoma anaplástico y glioblastomas, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor de hipófisis, tal como prolactinoma, tumor productor de HGH (human growth hormon, hormona humana de crecimiento) y tumor productor de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores de los nervios (neoplasmas), tales como por ejemplo



tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma del simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor del cuerpo carotídeo, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemona, schwannoma) y schwannoma maligno, así como

5 tumores en el sistema nervioso central tales como tumores de cerebro y de médula espinal; cáncer intestinal como, por ejemplo, carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma anal, tumores del intestino delgado y tumores del duodeno; tumores de los párpados tales como basalioma o carcinoma basocelular; cáncer de páncreas o carcinoma de páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón

10 (carcinoma bronquial) tal como, por ejemplo, carcinomas bronquiales de células pequeñas (carcinomas de células de avena) y carcinomas bronquiales de células no pequeñas tales como carcinomas de epitelio escamoso, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de mama tal como, por ejemplo, carcinoma mamario tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular

15 invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenocítico y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin de baja malignidad (NHL) y mucosis fungoides; cáncer de matriz o carcinoma de endometrio o carcinoma del útero; síndrome de CUP (Cancer of Unknown Primary); cáncer de ovario o carcinoma ovárico, tal como cáncer mucinoso, endometrial o seroso; cáncer de vesícula

20 biliar; cáncer de conducto biliar tal como, por ejemplo, tumor de Klatskin; cáncer de testículos tal como, por ejemplo, seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tal como, por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no-Hodgkin (NHL), tales como leucemia linfática crónica, leucemia de células del pelo, inmunozitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides

25 de zonas T, linfoblastoma anaplástico de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe, tal como, por ejemplo, tumores de cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglóticos, glóticos y subglóticos; cáncer de huesos tales como, por ejemplo, osteocondroma, condroma, condroblastoma, condromixioidefibroma, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinofílico, tumores de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, plasmocitoma,

30 tumor de células gigantes, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza-garganta tales como, por ejemplo, tumores de labios, lengua, paladar, suelo bucal, cavidad bucal, encías, paladar, glándulas salivares, faringe, fosas nasales, fosas paranasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado tal como, por

ejemplo, carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como, por ejemplo, leucemias agudas como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML); cáncer de estómago o
5 carcinoma de estómago tales como, por ejemplo, adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma celular de anillos cerrados, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas y carcinoma no diferenciado; melanomas tales como, por ejemplo, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso maligno y melanoma acrolentiginoso; cancer de riñones tal como, por ejemplo, carcinoma de
10 células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma de esófago; cáncer de pene; cáncer de próstata; cáncer de laringe o carcinomas de faringe tales como, por ejemplo, carcinomas nasorafínges, carcinomas orofarínges y carcinomas hipofarínges; retinoblastoma; cáncer de vagina o carcinoma vaginal; carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas, carcinomas en situ, melanomas
15 malignos y sarcomas; carcinomas de glándula tiroides tales como, por ejemplo, carcinoma papilar, folicular y medular de tiroides, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma de células espinosas y carcinoma del epitelio escamoso de la piel; timomas, cáncer de uretra y cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos pueden emplearse para la prevención, tratamiento a
20 corto y largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, eventualmente también en combinación con radioterapia o con otros compuestos del "estado de la técnica" tales como, por ejemplo, sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación de células, sustancias antiangiogénas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a emplearse solos o en
25 combinación con otras sustancias activas conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los productos quimioterapéuticos que pueden administrarse en combinación con los compuestos conformes a la invención, abarcan, sin estar limitados a ellos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen,
30 Fulvestrant, acetato de megestrol, Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid, Aminoglutetimid, acetato de ciproterona, Finasterid, acetato de buserelina, Fludrocortison, Fluoximesteron, Medroxiprogesterona, Octreotid), inhibidores de aromatasas (por ejemplo Anastrozol, Letrozol, Liarozol, Vorozol, Exemestan, Atamestan), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, Luprolid), inhibidores de factores de

81

crecimiento (factores de crecimiento tales como, por ejemplo, "platelet derived growth factor" (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y "hepatocyte growth factor" (factor de crecimiento de hepatocitos), inhibidores son por ejemplo anticuerpos de "growth factor" (anticuerpos de factor de crecimiento), anticuerpos del "growth factor receptor" (receptor del factor de crecimiento) e inhibidores de tirosinquinazas tales como, por ejemplo, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib y Trastuzumab); antimetabolitos (p. ej. antifolatos, tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y adenosina, tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación, por ejemplo estramustina, mecloretamina, melfalano, clorambucilo, busulfano, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como, por ejemplo, carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca tales como, por ejemplo, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tal como, por ejemplo, etoposid y etopofos, Teniposid, Amsacrin, Topotecan, Irinotecan, Mitoxantron) y diversos productos quimioterapéuticos tales como Amifostin, Anagrelid, Clodronat, Filgrastin, interferón alfa, Leucovorin, Rituximab, Procarbazin, Levamisol, Mesna, Mitotan, Pamidronat y Porfimer.

Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso, la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso, preferentemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo indicado. En caso necesario, las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener los comprimidos correspondientes por mezcla de los principios activos con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tal como almidón o gelatina, lubricantes tal como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un efecto de depósito tal como

carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden constar también de varias capas.

De modo correspondiente, se pueden preparar grageas por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados
5 usualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto retardado o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar compuesto por varias capas. De igual manera, para conseguir un efecto de depósito, la envoltura de la gragea puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse los coadyuvantes arriba mencionados en el caso de
10 los comprimidos.

Los jugos de los principios activos o las combinaciones de principios activos según la invención también pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un mejorador del sabor, por ejemplo aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener
15 coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo añadiendo isotonzantes, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o
20 estabilizantes tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetracético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo emplearse, en el caso de utilizar agua como agente de dilución, eventualmente disolventes orgánicos tales como inductores de disolución o, respectivamente, disolventes auxiliares, y se envasan en frascos o ampollas para inyección o frascos para infusión.

25 Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos, o bien combinaciones de principios activos, pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolos en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con los vehículos
30 previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), sustancias de soporte, tales como, p.

ej., harinas de piedra naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), harinas de piedra
sintéticas (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña,
lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p. ej. lignina, lejías al sulfito, metilcelulosa,
almidón y polivinilpirrolidona) y agentes deslizantes (p. ej. estearato de magnesio, talco,
5 ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

La aplicación se realiza de forma usual, con preferencia por vía oral o
transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de la aplicación oral, los
comprimidos pueden contener, por supuesto, además de los vehículos mencionados,
también aditivos tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato
10 dicálcico, junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, con preferencia
almidón de patata, gelatina y similares. Además, pueden utilizarse conjuntamente
agentes deslizantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para
la formación de los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas los principios
activos pueden llevar mezclados, además de los aditivos anteriormente citados,
15 diferentes correctores de sabor o colorantes.

Para el caso de la aplicación parenteral, se pueden usar soluciones de los
principios activos empleando materiales de soporte líquidos apropiados.

La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1 - 1000 mg por
hora, preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora.

20 A pesar de ello, puede ser necesario desviarse eventualmente de las cantidades
citadas, y ciertamente en función del peso corporal o, respectivamente del tipo de vía de
administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de
formulación del mismo y del momento e intervalo con el cual tiene lugar la administración.
Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima
25 anteriormente citada, mientras que en otros casos se tenga que sobrepasar el límite
máximo anteriormente citado. En el caso de la aplicación de grandes cantidades, puede
ser aconsejable distribuir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención sin limitar su
alcance:

30

Ejemplos de formulación farmacéutica

A)	Comprimidos	por comprimido
	principio activo según fórmula (1)	100 mg
	lactosa	140 mg

almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	500 mg

- 5 El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de una forma y tamaño apropiados.

10

<u>B</u>	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa según fórmula (1)	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
15	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

20

- El principio activo finamente triturado, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. A ello se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, se
25 mezclan y se comprime la mezcla para formar comprimidos de tamaño apropiado.

C) Solución en ampollas

	principio activo según fórmula (1)	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
30	Aqua pro inj.	5 ml

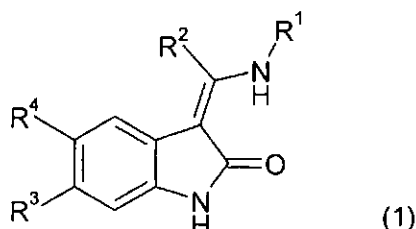
El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 - 6,5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotónico. La solución obtenida se filtra



sin pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas, que luego se esterilizan y se funden. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula general (1),



5

en la cual

R^1 es hidrógeno o un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionado del grupo consistente en cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-15 miembros; y

10 R^2 es un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionado del grupo consistente en arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-15 miembros; y

R^3 es un radical, eventualmente sustituido con uno o varios R^5 , seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} y heteroarilo de 5-12 miembros, y

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o R^b , y

15 R^5 , en cada caso independientemente uno de otro, es un radical seleccionado del grupo consistente en R^a , R^b y R^c sustituido con uno o varios R^b y/o R^c , iguales o distintos; y

cada R^a está seleccionado, independientemente uno de otro, del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-10} -alquilo, arilo C_{6-16} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

20 cada R^b es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en $=O$, $-OR^c$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$,

30

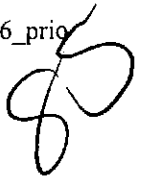
$-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$,
 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$,
 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$,
5 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

cada R^c es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente
 sustituido con uno o varios R^d y/o R^e iguales o distintos, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{4-11} -
 10 alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-
 8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y
 heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

cada R^d es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se
 selecciona del grupo consistente en $=O$, $-OR^e$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$,
 15 $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, halógeno,
 $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$,
 $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$,
 $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$,
 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$,
 20 $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$,
 $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$,
 $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$,
 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$,
 25 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$,
 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$,
 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ y $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

cada R^e es, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente
 30 sustituido con uno o varios R^f y/o R^g iguales o distintos, seleccionado del grupo
 consistente en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -
 alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros,
 heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y
 heteroarilalquilo de 6-18 miembros;

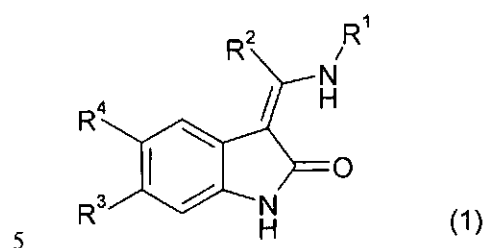
- cada R^f es un radical adecuado y, en cada caso independientemente uno de otro, se selecciona del grupo consistente en halógeno, $-CF_3$ y $-NR^gR^g$; y
cada R^g es, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{4-11} -alquilo, arilo C_{6-10} , aril C_{7-16} -alquilo, heteroalquilo de 2-6 miembros,
5 heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heteroarilalquilo de 6-18 miembros, eventualmente en forma de sus profármacos, sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas, con la condición de que no estén incluidos 3-(Z)-{1-[4-(piperdin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrol-1-il)-2-indolinona y 3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-il-metil)-anilino]-1-fenil-metiliden}-6-(pirrolidin-1-il)-2-indolinona.
- 10
2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es arilo C_{6-15} o heteroarilo de 5-12 miembros.
- 15
3. Compuestos según la reivindicación 2, en donde R^3 es fenilo.
4. Compuestos según la reivindicación 2, en donde R^3 se selecciona del grupo consistente en furano, pirazol, piridina, pirimidina y pirazina.
- 20
5. Compuestos según las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^4 es hidrógeno.
6. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} .
- 25
7. Compuestos según la reivindicación 6, en donde R^3 es alquililo C_{2-6} .
8. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es fenilo.
9. Compuestos según la reivindicación 8, en donde R^2 significa fenilo no sustituido.
- 30
10. Compuestos - o sus sales de eficacia farmacéutica - según una de las reivindicaciones 1 a 9 para utilizar como medicamentos.



11. Compuestos - o sus sales de eficacia farmacéutica – según una de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento con acción antiproliferativa.
- 5 12. Preparaciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o varios compuestos de la fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 9 o sus sales fisiológicamente tolerables, eventualmente en combinación con excipientes y/o vehículos usuales.
- 10 13. Uso de compuestos de la fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
- 15 14. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (1) según una de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica distinta de la fórmula (1), eventualmente en forma de sus profármacos, sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

RESUMEN

La presente invención comprende compuestos de la fórmula general (1)



en la cual

R^1 a R^4 son tal como se definieron en la reivindicación 1, que son apropiados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal, así como su uso para preparar un medicamento con las propiedades

10

previamente mencionadas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/059770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/00 C07D209/34 C07D401/04 C07D403/04 A61K31/506
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 November 2008 (2008-11-18), XP002504353 retrieved from STN Database accession no. 2001:167990 abstract -& WO 01/16130 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ROTH GERALD JUERGEN [DE]; HECKEL ARM) 8 March 2001 (2001-03-08)	1-14
X	WO 2007/122219 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; TREU MATTHIAS [AT]; MANTOULIDIS ANDREAS) 1 November 2007 (2007-11-01) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2009

Date of mailing of the international search report

22/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hacking, Michiel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/059770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0116130 A	08-03-2001	AT 316527 T	15-02-2006
		AU 6998000 A	26-03-2001
		CA 2381821 A1	08-03-2001
		CO 5180641 A1	30-07-2002
		EP 1212318 A1	12-06-2002
		ES 2257313 T3	01-08-2006
		JP 3952369 B2	01-08-2007
		JP 2003508394 T	04-03-2003
		MX PA02002097 A	07-11-2002
		US 6794395 B1	21-09-2004
WO 2007122219 A	01-11-2007	CA 2646638 A1	01-11-2007
		EP 2016049 A1	21-01-2009
		US 2009105216 A1	23-04-2009



No. 11-009250- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 16:46:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 86

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO I

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 009250
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/059770
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

03971

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11