

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 874**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/38** (2006.01)  
**C07D 409/00** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700407 .2**  
96 Fecha de presentación: **06.01.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1590328**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Compuestos de (2-carboxamido)(3-amino)tiofeno**

30 Prioridad:  
**06.01.2003 US 438152 P**  
**25.11.2003 US 524972 P**  
**02.12.2003 US 526358 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2012**

73 Titular/es:  
**OSI PHARMACEUTICALS, INC.**  
**41 PINELAWN ROAD**  
**MELVILLE, NY 11747, US**

72 Inventor/es:  
**WYNNE, Graham Michael; DOYLE, Kevin;**  
**AHMED, Saleh; LI, An-Hu;**  
**KEILY, John Fraser; RASAMISON, Chrystelle;**  
**PEGG, Neil Anthony; SABA, Imaad;**  
**THOMAS, Claire; SMYTH, Don;**  
**SADIQ, Shazia; NEWTON, Gary;**  
**DAWSON, Graham; CREW, Andrew Philip y**  
**CASTELHANO, Arlindo Lucas**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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

ES 2 379 874 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de (2-carboxamido)(3-amino)tiofeno

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a tiofenos 2,3-sustituídos definidos por la fórmula I de la reivindicación 1. En particular, la presente invención se refiere a (2-carboxamido)(3-amino)tiofenos definidos por la fórmula I que son inhibidores de c-Kit proto-oncogén (también conocido como Kit, CD-117, receptor del factor de células madre, receptor del factor de crecimiento celular de mastocitos).

10 Se considera que el c-Kit proto-oncogén es importante en la embriogénesis, melanogénesis, hematopoyesis, y la patogénesis de mastocitosis, tumores gastrointestinal, y otros tumores sólidos, así como ciertas leucemias, que incluyen AML. Por consiguiente, puede ser conveniente desarrollar nuevos compuestos que sean inhibidores del receptor de c-Kit.

15 Muchos de los regímenes de tratamiento actuales para los trastornos hiperproliferativos (cáncer) utilizan compuestos que inhiben la síntesis de ADN. Tal mecanismo de operación de los compuestos es tóxico para las células, en particular para dividir rápidamente las células tumorales. En consecuencia, su amplia toxicidad puede ser un problema para el presente paciente. Sin embargo, se han otras estrategias para agentes anticáncer que actúan de forma diferente que por la inhibición de la síntesis de ADN para tratar de aumentar la selectividad de la acción anticáncer y de este modo reducir los efectos secundarios adversos.

20 Se sabe que una célula se puede volver cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén (es decir, un gen que, en activación, lleva a la formación de células tumorales malignas). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina quinasa aberrantes capaces de causar la transformación celular. Por una vía diferente, la sobreexpresión de la tirosina quinasa proto-oncogénica normal también puede producir trastornos proliferativos, algunas veces que producen un fenotipo maligno. Alternativamente, la co-expresión de un receptor de tirosina quinasa y su ligando cognado dentro del mismo tipo celular también puede llevar a la transformación maligna.

25 Los receptores tipo tirosina quinasa son enzimas grandes que abarcan la membrana celular y poseen i) un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como ligando KIT (también conocido como factor de células madre (SCF), factor Steel (SLF) o factor de crecimiento de mastocitos (MGF)), ii) un dominio de transmembrana, y iii) una porción intracelular que funciona como una quinasa para fosforilar residuos de tirosina específica en las proteínas. La unión del ligando KIT a la KIT tirosina quinasa produce la homodimerización del receptor, la activación de actividad de tirosina quinasa KIT, y la posterior fosforilación de una variedad de sustratos de proteína, muchos de los cuales son efectores de transducción de señal intracelular. Estos eventos producen el aumento de proliferación celular o promover el aumento de la supervivencia celular. Con algunos receptores tipo quinasa, también se puede producir la heterodimerización del receptor.

35 Se sabe que tales quinasa con frecuencia se expresan en forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mamas, cánceres de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal tales como cáncer de colon, rectal o estómago, leucemia, y cáncer ovárico, bronquial, pulmonar o pancreático. La expresión de Kit quinasa se ha comprobado en una amplia variedad de neoplasias humanas tales como mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC), linfoma sinusal de linfocitos T citolíticos naturales, cáncer testicular (seminoma), carcinoma tiroideo, melanoma maligno, carcinoma ovárico, carcinoma quístico adenoide, leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma de mamas, leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma de endometrio, y carcinoma de próstata. La actividad de quinasa de KIT se ha implicado en la patofisiología de varias de estos - y tumores adicionales - que incluyen carcinoma de mamas, SCLC, GIST, tumores de células germinales, leucemia de mastocitos, neuroblastoma, AML, melanoma y carcinoma ovárico.

45 Se han informado varios mecanismos de la activación del KIT en la activación de las células tumorales, que incluyen la activación de mutaciones, activación autocrina y paracrina del receptor de quinasa por su ligando, pérdida de actividad de la proteína-tirosina fosfatasa y activación cruzada por otras quinasa. Se consideran que los mecanismos transformantes iniciados por la activación de las mutaciones para incluir formación de dímeros y aumento de actividad intrínseca del dominio de quinasa, los cuales producen la activación de la quinasa independiente del ligando constitutivo, y posiblemente especificidad de sustrato alterada. Más de treinta mutaciones de activación de la proteína Kit han asociado con tumores altamente malignos en los seres humanos.

50 Por consiguiente, se ha reconocido que los inhibidores del receptor tirosina quinasa son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamífero. Por ejemplo, Gleevec™ (también conocido como mesilato de imatinib, o STI571), un inhibidor de 2-fenilpirimidina tirosina quinasa que inhibe la actividad quinasa del producto génico de fusión BCR-ABL, fue aprobado recientemente por la U.S. Food and Drug Administration para el tratamiento de la CML. Gleevec™, además de inhibir a la BCR-ABL quinasa, también inhibe la quinasa KIT y receptor quinasa PDGF, aunque no efectiva contra todas las isoformas mutantes de la quinasa KIT. El crecimiento estimulado del ligando Kit de células de leucemia humana M07e es inhibido por Gleevec™, que también induce la

apoptosis en estas condiciones. En contraste, el crecimiento estimulado por GM-CSF de las células de leucemia humana M07e no está afectado por Gleevec™. Además, en recientes estudios clínicos usando Gleevec™ para tratar a los pacientes con GIST, una enfermedad en que la KIT quinasa está involucrada en la transformación de las células, muchos de los pacientes mostraron una marcada mejoría.

5 Estos estudios demuestran cómo los inhibidores de KIT quinasa pueden tratar tumores cuyo crecimiento es dependiente de la actividad de KIT quinasa. Otros inhibidores de quinasa muestran aun mayor selectividad de quinasa. Por ejemplo, el compuesto de 4-anilinoquinazolina Tarceva™ inhibe solo el receptor quinasa EGF con alta potencia, si bien puede inhibir la transducción de señales de otros receptores de quinasa, probablemente en virtud del hecho de que estos receptores se heterodimerizan con el receptor EGF.

10 Aunque los compuestos anticáncer tales como los descritos anteriormente hacen una contribución significativa a la técnica, existe una necesidad continua de mejores agentes farmacéuticos anticáncer, y puede ser conveniente desarrollar nuevos compuestos con mejor selectividad o potencia, o con toxicidad o efectos secundarios reducidos.

El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO00/27820 describe derivados de amida del ácido N-aril(tio)antranílico. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO99/32477 y la Patente de EE.UU Núm. 6.140.351 describe derivados de orto-antranilimida. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO00/27819 describe amidas del ácido antranílico. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO02/00651 y WO01/19798 describe inhibidores del factor Xa. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO01/07050 describe los agonistas ORL-1 del receptor de nociceptina. El documento de la Patente de EE.UU Núm. 5,968,965 describe inhibidores de farnesil-proteína. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO01/64642 y la Patente de EE.UU Núm. 6.376.515 describe benzamidas. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO01/05763 y Patente de EE.UU Núm. 6.410.561 describe compuestos activos del receptor muscarínico. El documento de la Patente de EE.UU Núm. 6.410.561 describe derivados de amida.

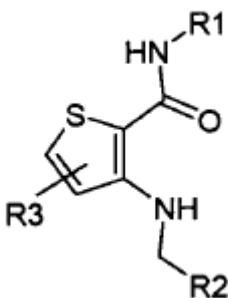
El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO02/066470 describe derivados de alquilamina sustituida. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO02/068406 describe derivados de amina sustituidos. El documento de la publicación de patente internacional Núm. WO02/055501 describe derivados de arilamina sustituida.

El documento de las patentes U.S. Núm. 6.207.693 y 6.316.482, y la patente europea Núm. EP0832061 describen derivados de benzamida que tienen actividad antagonista de vasopresina.

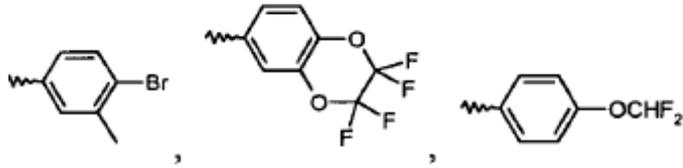
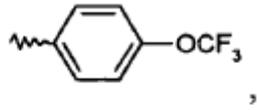
30

### Sumario de la invención

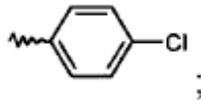
Compuestos representados por la Fórmula (I):



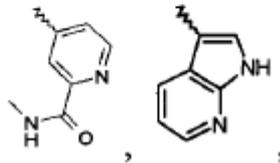
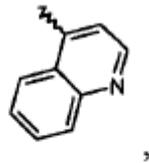
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1 es



o

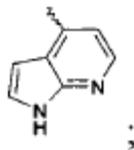


R2 es



5

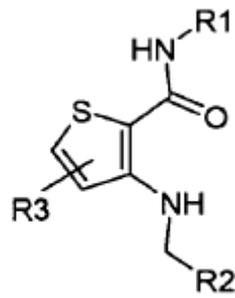
o



y R3 es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, son útiles en el tratamiento de los tumores.

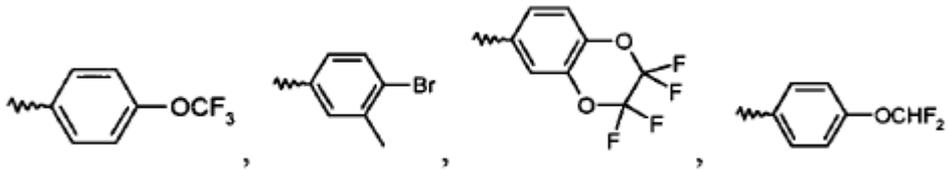
10 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I):

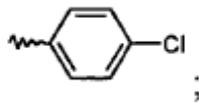


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es

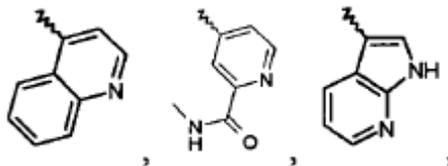


o

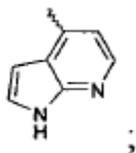


5

R<sup>2</sup> es

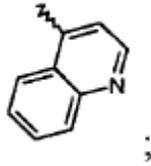


o



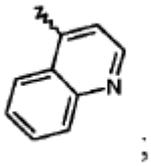
10 R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es



y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

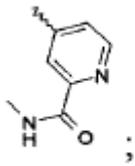
En una realización de este aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



5

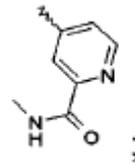
R3 es hidrógeno; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



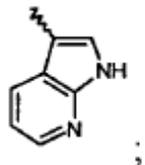
10 R3 es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

En una realización de este segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R2 es



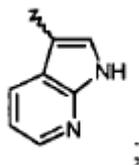
R3 es hidrógeno; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

15 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



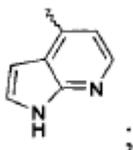
R3 es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

20 En una realización de este tercer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



R3 es hidrógeno; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



5

R3 es H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y las otras variables son como se describieron anteriormente para la Fórmula (I).

También se describen en la presente los compuestos de fórmula (I) definidos en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que incluyen cáncer de mamas, cáncer de cabeza, o cáncer de cuello, cáncer gastrointestinal, leucemia, ovárico, bronquial, pulmón, o cáncer pancreático, linfoma sinusal de linfocitos T citolíticos naturales, cáncer testicular (seminoma), carcinoma tiroideo, melanoma maligno, carcinoma quístico adenoide, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma de endometrio, o carcinoma de próstata.

10

Como se usa en la presente, "alquilo C<sub>1-4</sub>" se usa para significar un alquilo que tiene 1-4 carbonos – es decir, 1, 2, 3, o 4 carbonos en una configuración lineal o ramificada.

15 Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "alquilo", "alqueno", y "alquino" incluyen configuraciones lineales o ramificadas. Los alquilos, alquenos, y alquinos inferiores tienen 1-6 carbonos. Los alquilos, alquenos, y alquinos superiores tienen más de 6 carbonos.

20 Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, los términos "arilo" y "ar" son bien conocidos por químicos e incluyen, por ejemplo, fenilo y naftilo, así como fenilo con uno o más grupos alquilo cortos (tolilo, xililo, mesitilo, cumenilo, di(t-butil)fenilo). Se prefieren fenilo, naftilo, toliilo, y xililo. "Arilo sustituido" es un arilo sustituido con sustituyentes adecuados tales como, por ejemplo, acilo, acilo sustituido, piperazinilsulfonilo N-protegido, piperazinilsulfonilo, N-alquil C<sub>1-6</sub>piperazinilsulfonilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, halógeno, nitro, amino, alquil C<sub>1-6</sub>amino, ciano, o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

25 Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "heterociclilo" es bien conocido por los químicos y contiene al menos un heteroátomo anular N, S u O, e incluye grupos heterocíclicos mono o policíclicos saturados, insaturados, parcialmente saturados tales como, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolo-piridazinilo, piranilo, furilo, 1H-tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolinilo, morfolinilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, o benzodioxilo y similares. Tales herociclilos están adecuadamente sustituidos con sustituyentes alquilo inferior u oxo.

30 Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "acilo" incluye por ejemplo, carboxi, carboxi esterificado, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, alcanilo inferior, aroilo, y heterociclilcarbonilo. El carboxi esterificado incluye alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, dimetilaminopropoxicarbonilo, dimetilaminoetoxicarbonilo; ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido tales como fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonil; alcoxil(inferior)carbonilo sustituido o no sustituido tales como benciloxicarbonilo, fenililoxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 3-metoxi-4-nitrobenciloxicarbonilo; y heterocicliloxicarbonilo que contiene N tal como N-metilpiperidiloxicarbonilo.

40

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "alquil C<sub>1-6</sub> hidrazino" puede ser 2-mono o 2,2-di(alquil C<sub>1-6</sub>)hidrazino tales como 2-metilhidrazino, 2,2-dimetilhidrazino, 2-etilhidrazino, o 2,2-dietilhidrazino.

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "alquil C<sub>1-6</sub> aminoalquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, o dimetilaminoetilo.

"Alcanoílo C<sub>1-6</sub>" incluye alcanoílos sustituido o no sustituidos tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, o trifluoroacetilo.

5 "Aroílo" incluye benzoílo, naftoílo, toluoílo, y di(t-butil)benzoílo.

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "grupo protector de N" en "amino protegido", incluye alcanilo inferior sustituido o no sustituido (tales como, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, trifluoroacetil), ftaloílo, alcoxycarbonilo inferior (tales como t-butoxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo), aralquilocarbonilo sustituido o no sustituido (tales como benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo), 9-fluorenilmetoxicarbonilo, arenesulfonil(bencensulfonilo sustituido o no sustituido, tosil). Se prefieren ftaloílo, t-butoxicarbonilo o 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "grupo protector de N" en el "guanidino protegido", incluye alcoxycarbonilo inferior (tales como t-butoxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo).

Como se usa en la presente a menos que se especifique en contra, "grupo protector de hidroxilo" incluye arilmetilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, bencilo, alcoxibencilo inferior), acilo, o sililo sustituido (por ejemplo, t-butildifenilsililo).

La Fórmula anterior I, se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. También se describen todos los estereoisómeros de las Fórmulas I, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

La invención también abarca una composición farmacéutica que está compuesta de un compuesto de Fórmula I en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición se compone de un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica de un compuesto de Fórmula I como se describió antes (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Además, en esta realización preferida, la invención abarca una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad por la inhibición de la c-Kit quinasa, que puede ser una forma tipo salvaje o mutante de la proteína, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica del compuesto de Fórmula I que se describió anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Los compuestos y composiciones de la presente invención son efectivos para tratar mamíferos tales como, por ejemplo, seres humanos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su correspondiente sal se puede preparar de modo conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluye bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, zinc y similares. Las sales particularmente preferidas son las de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas amines tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables de las cuales se pueden preparar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar de modo conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluye, por ejemplo, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, alcanfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Se prefiere particularmente ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, metansulfónico, y tartárico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención o su uso comprenden un compuesto representado por la Fórmula I, (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como un ingrediente activo, un portador

farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, e intravenosa), si bien la vía más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del huésped particular y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de modo conveniente en forma de dosis unitaria y preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de esta invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas de acuerdo con la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (que incluye intravenosa). En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades diferenciadas adecuadas para la administración oral tal como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua, o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosis expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por alguno de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan por la mezcla en forma uniforme e íntima del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto luego se puede moldear convenientemente en la presentación deseada.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables de Fórmula I. Los compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen una formulación liposómica farmacéuticamente aceptable que contiene un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o gas. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorante para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los portadores tales como almidones, azúcar, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes se pueden usar para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son la unidad de dosis oral preferida para las cuales se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir con técnicas acuosas o no acuosas estándares.

Un comprimido que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agentes tensioactivos o dispersantes u otros de estos excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyente inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o ellos se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el aparato gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material para retardar el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En las cápsulas de gelatina dura, el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. En cápsulas de gelatina blanda, el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar por el moldeo en una máquina adecuada, una mezcla del componente en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido preferentemente contiene de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sello o capsula preferentemente contiene de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a los seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g del agente activo, compuesto con una cantidad conveniente y apropiada de material portador, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosis unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg a

5 aproximadamente 2 g del ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol,

10 polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceite. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de los microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas. Por otra parte, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente fluida para la inyectabilidad sencilla. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; en consecuencia, preferentemente se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y sus mezclas adecuadas.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de adecuada para el uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo de espolvoreo, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para usar en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar, utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por medio de métodos de procesamiento convencionales. A modo de

20 ejemplo, se prepara una crema o ungüento por la mezcla de material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en el que el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios se pueden formar de modo conveniente mezclando primero la composición con el portador ablandado o fundido seguido por el enfriamiento y moldeado en moldes.

30 Además de los ingredientes del portador mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes portadores adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para producir la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden preparar en forma de concentrado en polvo o líquido.

35 En general, los niveles de dosis en el orden de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas anteriormente, o en forma alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g por paciente por día. Por ejemplo, el cáncer de mamas, cánceres de cabeza y cuello, y cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, recto o estómago se pueden tratar efectivamente con la administración de aproximadamente 0,01 a 100 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o en forma alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día.

40 De modo similar, se pueden tratar efectivamente leucemia, cáncer ovárico, bronquial, pulmonar, y pancreático por la administración de aproximadamente 0,01 a 100 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o en forma alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día.

Se pueden tratar efectivamente mastocitosis/ leucemia de mastocitos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC), linfoma sinusal de linfocitos T citolíticos naturales, cáncer testicular (seminoma), carcinoma tiroideo, melanoma maligno, carcinoma ovárico, carcinoma quístico adenoide, leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma de mamas, leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma de endometrio, y carcinoma de próstata por la

50 administración de aproximadamente 0,01 a 100 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o en forma alternativa aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día.

Se considera, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular sometida a

terapia.

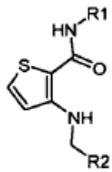
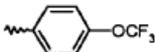
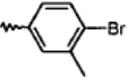
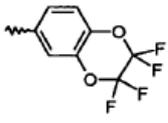
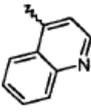
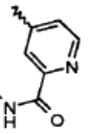
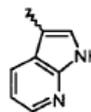
Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar efectivamente en conjunto con otros compuestos terapéuticos de cáncer. Por ejemplo, los agentes citotóxicos o agentes inhibidores de la angiogénesis pueden ser coagentes ventajosos con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención incluye composiciones que comprende los compuestos representados por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente citotóxico o un agente inhibidor de la angiogénesis. Las cantidades de cada uno pueden terapéuticamente efectivas solas – en tal caso los efectos aditivos pueden vencer los cánceres resistentes al tratamiento con monoterapia. Las cantidades de estos también pueden ser subterapéuticas- para minimizar los efectos adversos, en particular en pacientes sensibles.

Se considera que el tratamiento del cáncer depende del tipo de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de pulmón se trata de modo diferente como terapia de primera línea que como se trata se trata el cáncer de colon o cáncer de mamas. Incluso dentro del cáncer de pulmón, por ejemplo, la terapia de primera línea es diferente de la terapia de segunda línea, que a su vez es diferente de la tercera línea de terapia. Los pacientes recién diagnosticados se pueden tratar con regimenes que contienen cisplatino. Si esto falla, ellos se cambian a una terapia de segunda línea como un taxano. Por último, si esto falla, se puede obtener un inhibidor de tirosina quinasa EGFR como una terapia de tercera línea. Además, el proceso de aprobación regulatoria difiere de país a país. Por consiguiente, los regimenes de tratamiento aceptados difieren de país a país. NO obstante, los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden coadministrar de modo beneficioso en conjunto o combinación con otros de estos compuestos terapéuticos del cáncer. Tales otros compuestos incluyen, por ejemplo, una variedad de agentes citotóxicos (alquilantes, inhibidores de ADN topoisomerasa, antimetabolitos, aglutinantes de tubulina); inhibidores de angiogénesis; y otras formas diferentes de terapias que incluyen inhibidores de quinasa tales como Tarceva, anticuerpos monoclonales y vacunas del cáncer. Otros de estos compuestos que se pueden administrar de modo beneficioso con los compuestos de la presente invención incluyen doxorubicina, vincristina, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, y los taxanos. En consecuencia, las composiciones de la presente invención incluyen un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antineoplásico, anti-tumoral, anti-angiogénico, o quimioterapéutico.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar efectivamente en conjunto con otros compuestos terapéuticos, además de la terapia del cáncer. Por ejemplo, los agentes terapéuticos efectivos para mejorar efectos secundarios adversos pueden ser coagentes ventajosos con los compuestos de la presente invención.

Los EJEMPLOS representativos de la presente invención se sintetizan en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

|   | R1  |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |
|  | Ej. 1   | Ej. 2   | Ej. 3  | Ej. 4   |
|  | Ej. 11  | Ei.5  | Ei.6   | Ej.7  |
|  | Ej. 12  | Ej.9  | Ej. 10   | Ej.8  |

**I. Ensayo de laboratorio de c-Kit quinasa activada**

5 Se aisló ADNc que codifica el dominio de Kit tirosina quinasa de células K562 y se clonó en un vector de expresión del baculovirus para la expresión de proteína como una proteína de fusión con GST (glutathion S-transferasa) en células de insecto. Después de la purificación, la enzima se incubó con ATP para generar una tirosina fosforilada, forma activada de la enzima, que se usó en los ensayos de quinasa para determinar la capacidad de inhibir la fosforilación de un sustrato exógeno por el dominio de Kit tirosina quinasa.

Fosforilación de la proteína c-Kit

Los reactivos usados fueron los siguientes:

Solución tampón de la columna:

- 10 50 mM de HEPES pH 7,4 125 mM de NaCl
- 10% de Glicerol
- 1 mg/ml de BSA
- 2 mM de DTT
- 200 µM de NaVO<sub>3</sub>

15 Solución de tampón de fosforilación:

- 50 mM de HEPES pH 7,4
- 125 mM de NaCl
- 24 mM de MgCl<sub>2</sub>
- 20 1 mM MnCl<sub>2</sub>
- 1% de glicerol
- 200 µM de NaVO<sub>3</sub>
- 2 mM de DTT
- 2 mM de ATP

25 Se incuban 75 µl de proteína de GST-Kit tirosina quinasa (aproximadamente 150 µg) se incuban con 225 µl de solución tampón de fosforilación durante 1 hora a 30°C. En un espacio frío, una columna de desalinización (por ejemplo columna Pharmacia PD-10) se equilibra usando 25 ml de solución tampón de la columna. La proteína fosforilada se aplica en la columna seguido por suficiente solución tampón de columna para igualar a 2,5 ml total (en este caso 2,2 ml). La proteína Kit fosforilada posteriormente se eluye con 3,5 ml de solución tampón de columna, y se recolecta en un tubo que contiene 3,5 ml de glicerol (concentración final de 50% de glicerol). Después de mezclar, las alícuotas se almacenan a -20°C o -70°C.

30

**Ensayo de actividad de c-Kit quinasa**

35 La actividad quinasa se determina en un ensayo basado en ELISA que mide la capacidad de Kit para fosforilar un sustrato exógeno (poliGlu:Tyr) sobre los residuos de tirosina en presencia de ATP. La fosforilación del sustrato se controla por la cuantificación del grado de unión de un anticuerpo que reconoce solo los residuos de tirosina fosforilada dentro del sustrato después de la incubación con la Kit. El anticuerpo usado tiene un sistema indicador (por ejemplo, peroxidasa de rábano, HRP) unido covalentemente, de modo que la unión del anticuerpo al sustrato fosforilado se pueda determinar cuantitativamente por la incubación con un sustrato de HRP apropiado (por ejemplo ABTS).

40

Los reactivos patrón usados son los siguientes:

13 µg/ml de solución patrón PGT: Se añaden 66,7 µl de PGT 10 mg/ml a 50 ml de PBS. Solución tampón de lavado X: se diluye solución tampón de lavado 20X (KPL #50-63-00) a 1X con H<sub>2</sub>O.

## ES 2 379 874 T3

Solución tampón de ensayo:

50 mM de Hepes, pH 7,4

125 mM de NaCl

24 mM Much

5 1 mM de  $MnCl_2$

1% de glicerol

200  $\mu$ M de vanadato –añadir inmediatamente antes de usar

2 mM de DTT - añadir inmediatamente antes de usar

10 Solución tampón de ensayo + ATP: Añadir 5,8  $\mu$ l de ATP 75 mM a 12 ml de solución tampón de ensayo.  
GST-c-kit(TK) activado: Diluir 1:500 en solución tampón de ensayo.

Solución tampón de bloqueo:

PBS que contiene 0,5% de Tween-20, 3% de BSA

15 200  $\mu$ M de vanadato –añadir inmediatamente antes de usar

pY20-HRP:

Se añaden 6,2  $\mu$ l de un patrón de 100  $\mu$ g/ml de pY20-HRP a 10 ml de solución tampón de bloqueo

Sustrato ABTS: KPL 3 50-66-06, usar como se provee

20

Protocolo de ensayo

Cada pocillo de una placa de microtitulación de immulon-4 de 94 pocillos se reviste con 75  $\mu$ l de 13,3  $\mu$ g/m de solución patrón de PGT, se incuba toda la noche a 37°C y se lava una vez con 250  $\mu$ l de solución tampón de lavado 1X.

25 A los pocillos de control negativo, se añaden 50  $\mu$ l de solución tampón de ensayo (sin ATP), los otros pocillos contienen 50  $\mu$ l de solución tampón de ensayo +ATP. A los pocillos control positivos y negativos, se añaden 10  $\mu$ l de DMSO 5%, otros pocillos contienen 10  $\mu$ l de compuestos den ensayo (a concentraciones entre 10 nM y 100  $\mu$ M) disueltos en 5% de DMSO.

30 Se añaden 30  $\mu$ l de GST-c-kit activada para iniciar el ensayo, que se incuba a RT durante 30 min, y posteriormente se detiene por la adición de 50  $\mu$ l/pocillo de EDTA 0,5 M. La placa se lava 3X con solución tampón de lavado 1X, y posteriormente se añaden 75  $\mu$ l de un conjugado de anticuerpo específico de fosfo-tirosina-HRP (por ejemplo pY20-HRP, Calbiochem) en solución tampón de bloqueo. La placa se incuba a RT durante 2 horas y posteriormente se lavan 3X con solución tampón de lavado 1X. Posteriormente se añaden 100  $\mu$ l de sustrato ABTS, la placa se incuba a RT durante 30 min, y la reacción se detiene por la adición de 100  $\mu$ l de 1% de SDS. La reacción se cuantifica por  
35 la medición de la OD a 405/490 nM en un lector de placa de microtitulación.

La comparación de las señales de ensayo obtenidas en la presencia de compuesto con las de los controles (en presencia y ausencia de ATP, sin compuesto añadido), permite determinar el grado de inhibición de la actividad quinasa respecto de una variedad de concentraciones del compuesto. Estos valores de inhibición se ajustan a una curva de de inhibición de dosis-respuesta sigmoideal para determinar los valores de  $IC_{50}$  (es decir, la concentración  
40 del compuesto que reduce la actividad quinasa a 50% de la actividad control).

Los compuestos de la presente invención redujeron la capacidad de Kit de fosforilar poli(Glu:Tyr) en el ensayo anterior, lo que demuestra la inhibición directa de la actividad del receptor c-Kit tirosina quinasa. Los valores de  $IC_{50}$  en este ensayo fueron entre 9 nM y 388 nM.

45 Los compuestos de la presente invención de modo sorprendente e inesperado demostraron mejor actividad inhibidora de c-Kit de acuerdo con el ensayo anterior que los compuestos de tiofeno similares más cercanos de la

técnica (los valores de IC<sub>50</sub> en este ensayo de los compuestos de esta invención fueron mejores que los valores de IC<sub>50</sub> en este ensayo de los compuestos de tiofeno más cercanos conocidos). Además, los compuestos de la presente invención de modo sorprendente e inesperado son químicamente más estables que muchos de sus respectivos regioisómeros.

## 5 Parte experimental

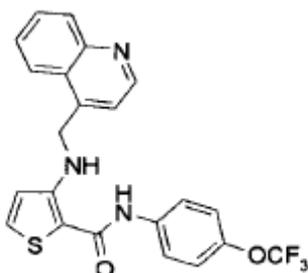
Los EJEMPLOS de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Con referencia al esquema que se muestra a continuación para el EJEMPLO 1, las anilidas del tipo 3 se pueden preparar directamente de ésteres tales como el compuesto 1 en las condiciones de la amidación de Weinreb, a través de la cual dichos ésteres reaccionan con las anilinas como se ejemplifica con el compuesto 2 en presencia de reactivos de alquil aluminio tales como (pero sin limitación) trimetilaluminio o clorodimetilaluminio en un solvente neutro tal como tolueno o diclorometano (Synthetic Communications, (1982), 12, 989).

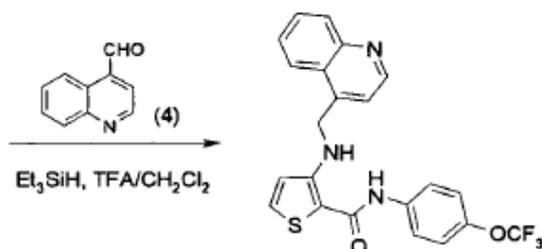
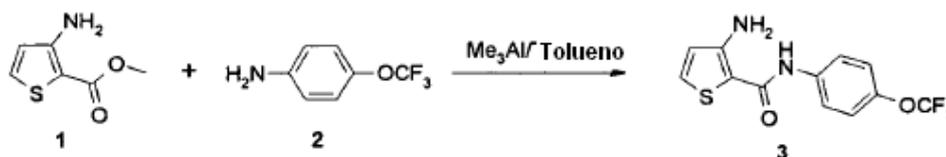
Los compuestos tales como 3 que portan un grupo funcional primario posteriormente reaccionan con aldehídos en condiciones reductoras para dar aminas secundarias tales como el EJEMPLO 1 - por ejemplo en presencia de una mezcla de trietilsilano y ácido trifluoroacético, u otros reactivos tales como (pero sin limitación) a cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio e hidrógeno.

### Ejemplo 1

N-(4-trifluorometoxifenil)3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida



El EJEMPLO 1 se preparó por el siguiente procedimiento



EJEMPLO 1

20

Parte 1:

N-(4-trifluorometoxifenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida: A una solución agitada de 4-trifluorometoxianilina (7,8 g, 44,5 mmol) en tolueno (50 ml) bajo nitrógeno se añadió trimetilaluminio (2 M en tolueno, 26,7 ml, 53,4 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. Se añadió 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (7 g, 44,5 mmol) se añadió y la solución resultante se agitó a reflujo (temperatura del baño de aceite: 130°C) bajo nitrógeno durante 24 horas. Después de enfriar a RT, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) gota a gota con precaución y la mezcla se agitó a RT durante 30 min. El producto se extrajo en diclorometano (3 x 100 ml), y la fase orgánica se

25

secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para producir un aceite espeso, que posteriormente se trituró con una mezcla de hexano/acetato de etilo para proporcionar N-(4-trifluorometoxifenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida como un sólido marrón. <sup>1</sup>H RMN (400MHz/CD<sub>3</sub>OD): δ = 6,65 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 2 H). EM (ES+): 303 [MH+].

## 5 Parte 2:

N-(4-trifluorometoxifenil)3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: Una solución de N-(4-trifluorometoxifenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (1 g, 3,31 mmol) y quinolino-4-carboxaldehído (347 mg, 2,21 mmol) en ácido trifluoroacético:diclorometano (1:1, 30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas bajo nitrógeno. La reacción se enfrió a RT y se añadió trietilsilano (0,71 ml, 4,42 mmol). La solución resultante posteriormente se agitó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (3 x 100 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-30% acetato de etilo en hexano) para dar el EJEMPLO 1 como un sólido amarillo claro, PF: 168-170°C. <sup>1</sup>H RMN (400MHz/CDCl<sub>3</sub>): δ = 5,01 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,62 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 1 H). EM (ES+): 444 [MH+]. <sup>13</sup>C-RMN (400MHz/CDCl<sub>3</sub>): δ = 45,9, 101,4, 117,9, 118,9, 119,5, 121,9, 122,0, 122,6, 126,5, 127,2, 129,1, 129,7, 130,6, 136,8, 144,5, 145,4, 148,3, 150,7, 155,9, 163,8. Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59,59; H, 3,64; N, 9,48; F, 12,85; S, 7,23. Experimental: C, 59,59; H, 3,67; N, 9,46; F, 13,01; S, 7,23.

## 20 Ejemplo 2

N-(4-bromo-3-metilfenil)3-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

El EJEMPLO 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1, usando 4-bromo-3-metilaniлина en cambio de 4-trifluorometoxianilina. EM (ES+): 452, 454 [MH+]

## Ejemplo 3

25 N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)3-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

El EJEMPLO 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente por ejemplo 1, usando 6-amino-2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxano en cambio de 4-trifluorometoxianilina. EM (ES+): 490 [MH+]

## Ejemplo 4

N-(4-clorofenil)3-[(Quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

30 El EJEMPLO 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente por ejemplo 1, using 4-cloroanilina en cambio de 4-trifluorometoxianilina. EM (ES+) 3 94, 3 96 [MH+]

## Ejemplo 5

Metilamida del ácido 4-[[2-(4-Bromo-3-metilfenilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridin-2-carboxílico

35 A una solución agitada de N-(4-bromo-3-metilfenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (1 equiv, preparado como se describió anteriormente para el EJEMPLO 1, parte 1, usando 4-bromo-3-metilaniлина en cambio de 4-trifluorometoxianilina) en THF a 0°C en un matraz abierto, se añadió 2-(N-metilcarbamoil)piridino-4-carboxaldehído (preparado como se describió en la Publicación de patente internacional Núm. WO 01/23375) (1,1 equiv) en THF y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M (0,1 equiv) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (1 equiv) se en porciones y la mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante 2 horas. Posteriormente se añadió agua, la mezcla se alcalinizó a pH 12 con solución de hidróxido de sodio 2 M, y el producto resultante se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua seguido por salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar un semisólido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de 95:5 de hexano:acetato de etilo que aumenta gradualmente a una mezcla 50:50. EM (ES+): 459, 461 [MH+]

## 45 Ejemplo 6

Metilamida del ácido 4-[[2-(2,2,3,3-Tetrafluorobenzodioxan-6-ilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico

El EJEMPLO 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente por ejemplo 5, usando N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió anteriormente para el EJEMPLO 1, parte 1, usando 6-amino-2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxano en cambio de 4-trifluorometoxianilina). EM (ES+): 497

**Ejemplo 7**

Metilamida del ácido 4-[[2-(4-Clorofenilcarbamoil)tiufen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico

5 El EJEMPLO 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente por ejemplo 5, usando N-(4-clorofenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió anteriormente para el EJEMPLO 1, parte 1, usando 4-cloroanilina en cambio de 4-trifluorometoxianilina). EM (ES+): 401, 403 [MH+]

**Ejemplo 8**

N-(4-clorofenil)3-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

Parte 1:

10 7-Azaindol-3-carboxaldehído: Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (36,5 ml) a una solución enfriada de DMF (40 ml) mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. La solución resultante se enfrió adicionalmente a 5°C y una solución de 7-azaindol en DMF (40 ml) se añadió lentamente durante 30-40 min, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se calentó a 95°C durante 48 horas, posteriormente se enfrió a 35°C y se añadió con precaución y agitación durante una hora a una solución enfriada de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (800 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x500 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), posteriormente se secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y concentraron in vacuo para proporcionar un semisólido marrón oscuro. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla 50:50 de acetato de etilo:hexano, que aumenta gradualmente a la mezcla 90:10. <sup>1</sup>H RMN (400MHz/D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7,25 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,62 (br.s, 1H). EM (ES+):147 [MH+].

20 Parte 2:

25 N-(4-clorofenil)3-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 5 usando N-(4-clorofenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió en EJEMPLO 1, parte 1, usando 4-cloroanilina en cambio de 4-trifluorometoxianilina) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (EJEMPLO 8, parte 1) en cambio de 2-(N-metilcarbamoil)piridin-4-carboxaldehído. EM (ES+): 383, 385 [MH+]

**Ejemplo 9**

N-(4-bromo-3-metilfenil)3-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

30 El EJEMPLO 9 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en EJEMPLO 5 usando N-(4-bromo-3-metilfenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió en EJEMPLO 1, parte 1, usando 4-bromo-3-metilfenil anilina en cambio de 4-trifluorometoxianilina) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (EJEMPLO 8, parte 1) en cambio de 2-(N-metilcarbamoil)piridin-4-carboxaldehído. EM (ES+): 441, 443 [MH+]

**Ejemplo 10**

N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)3-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida

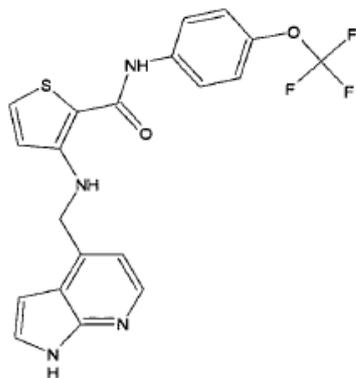
35 El EJEMPLO 10 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en EJEMPLO 5 usando N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió en el ejemplo 1 parte 1, usando 6-amino-2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxano en cambio de 4-trifluorometoxianilina) y 7-azaindol-3-carboxaldehído (EJEMPLO 8, parte 1) en cambio de 2-(N-metilcarbamoil)piridino-4-carboxaldehído. EM (ES+): 479 [MH+]

**Ejemplo 11**

40 Metilamida del ácido N-[[2-(4-Trifluorometoxifenilcarbamoil)tiufen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico

El EJEMPLO 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente por ejemplo 5 usando N-(4-trifluorometoxifenil)3-aminotiofeno-2-carboxamida (preparado como se describió anteriormente para el EJEMPLO 1). EM (ES+): 451 [MH+]

EJEMPLO 13 N-(4-Trifluorometoxi)fenil-3-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida



## Parte 1:

- 5 4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina: Se añadió 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina lentamente a 200 ml de  $\text{POCl}_3$  y la mezcla resultante se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. El exceso de  $\text{POCl}_3$  posteriormente se extrajo in vacuo y el residuo se trató con 500 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se alcalinizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturado (ac), antes de la extracción con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para dar 4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12,9 g, 76%). EM (ES+): 153 [MPI+].

## Parte 2:

- 10 4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina: A una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (12,9 g, 84,3 mmol) y NaI (40 g, 168 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió lentamente cloruro de acetilo (12,6 ml, 176 mmol). La mezcla se dejó agitar a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 días, y posteriormente el exceso de acetonitrilo se extrajo in vacuo. Se añadieron 300 ml de 10% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (ac) al residuo y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% de bisulfito de sodio (ac) y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para dar el producto bruto (22,2 g). A una solución de este producto bruto en THF (150 ml) se añadió NaOH 1 M (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes hasta la evaporación del solvente in vacuo, dilución con agua y extracción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El sólido marrón resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice y se recristalizó en acetonitrilo para dar 4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (9,75 g, 48%). EM (ES+): 245 [MH+].

## Parte 3:

- 20 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carbonitrilo: A una solución de (4,7 g, 19,3 mmol) de 4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en DMF desgasificado (25 ml) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 mg), dppf (15 mg),  $\text{H}_2\text{O}$  desgasificada (2 ml) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (1,4 g, 11,6 mmol). La mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno durante 20 horas, posteriormente se enfrió a  $70^\circ\text{C}$  y se añadieron 75 ml de una mezcla 4:1:4 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado:  $\text{NH}_4\text{O}$   $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se agitó a  $5^\circ\text{C}$  durante 20 min. y el precipitado resultante se filtró, se lavó con 75 ml de una mezcla 4:1:5 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado:  $\text{NH}_4\text{O}$   $\text{H}_2\text{O}$ , 500 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 100 ml tolueno, posteriormente se secó in vacuo para dar 2,06 g (74%) 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carbonitrilo. EM (ES+): 143 [MH+].  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  6,65 (d, 1H, J = 3,2), 7,56 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,84 (d, 1H, J = 4,0Hz), 8,40 (d, 1H, J = 4,8Hz).

## Parte 4:

- 30 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carboxaldehído: A una solución de (200 mg, 1,4 mmol) de 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carbonitrilo en THF (7 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno se añadió Dibal-H (1,0 M en tolueno, 3,07 ml, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora, se calentó a  $55^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió un equivalente adicional de DIBAL-H (1,4 ml, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a  $55^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla se enfrió a  $5^\circ\text{C}$ , se acidificó con HCl 2 M y se agitó durante 15 min. La mezcla posteriormente se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (ac), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 25 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró in vacuo para dar 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carboxaldehído (107 mg, 52%). EM (ES+): 146 [MH+].  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,22 (d, 1H, J = 3,6Hz), 7,57 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,61 (d, 1H, J = 5,2Hz), 10,42 (s, 1H).

## Parte 5:

- 40 3-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo: Una solución de metil éster de ácido 3-amiotiofeno-2-carboxílico (110 mg, 0,701 mmol), y 1H-Pirrolo[2,3-b]piridino-4-carboxaldehído (107 mg, 0,736 mmol) en TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml/2 ml) se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota

5 trietilsilano (0,224 ml, 1,40 mmol). La mezcla posteriormente se agitó a 50°C durante 4 horas y se trató con NaOH 2 N (ac)(a pH 6) y posteriormente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac)(a pH 8). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera, secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 20% EtOAc/Hexanos a 70% de EtOAc/Hexanos) para producir 3-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (98 m g, 49 %). EM (ES+): 287 [MH+]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,75 (s, 3H), 4,84 (d, 2H, J= 4,4Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 2,8 Hz & 2,0 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

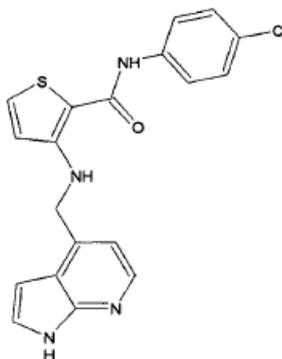
Parte 6:

10 N-(4-Trifluorometoxi)fenil-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: A una solución de 4-trifluorometoxianilina (0,381 ml, 1,74 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se añadió AlMe<sub>3</sub> (2,0 M en tolueno, 0,520 ml, 1,4 mmol) y la solución se agitó a RT durante la noche. Se añadió (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (100 m g, 0,348 mmol) y la mezcla se agitó a 130°C durante la noche antes de enfriar a temperatura ambiente y del tratamiento con 15 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac). Después de agitar durante 1 hora la mezcla se filtró, las fases filtradas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). El sólido aislado se disolvió en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y todas las soluciones orgánicas (tolueno y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de 20% de EtOAc/Hexanos a 50% de EtOAc/Hexanos) para producir N-(4-Trifluorometoxi)fenil-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida (93 m g, 62%). EM (ES+): 432 [MH+]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,81 (d, 2H, J= 6,4Hz), 6,62 (dd, 1H, J= 3,6 & 1,6 Hz), 6,78 (d, 1H, J= 5,6 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,8 & 3,2 Hz), 7,59 (d, 1H, J= 5,6 Hz, 1H), 7,79 (ddd, 2H, J= 8,8, 3,2 & 2,0 Hz), 8,08 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 9,54 (s, 1H).

25 Los siguientes análogos se prepararon usando 3-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (EJEMPLO 13, parte 5) y la anilina apropiada, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 13, parte 6.

#### Ejemplo 14

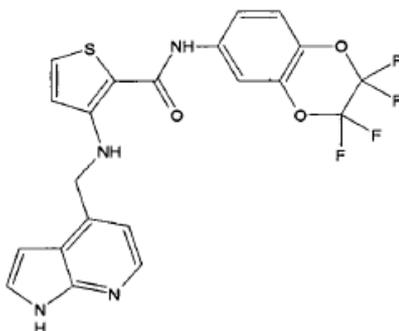
N-(4-clorofenil)-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: (5,1 m g, 4%). EM (ES+): 383 [MH+].



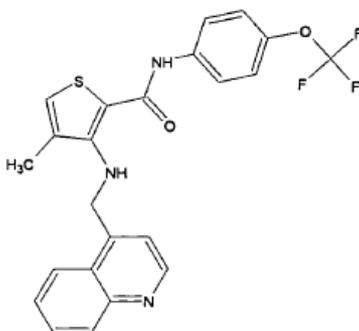
30

#### Ejemplo 15

3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)tiofeno-2-carboxamida: (19,4 m g, 16%). EM (ES+): 479 [MH+].

**Ejemplo 16**

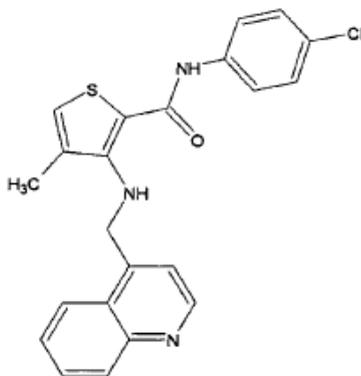
4-Metil-N-(4-trifluorometoxifenil)fenil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida:



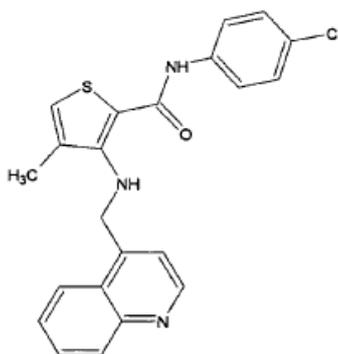
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por EJEMPLO 13, partes 5 y 6, utilizando 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo, quinolino-4-carboxaldehído y 4-(trifluorometoxi)anilina como materiales de partida. EM (ES+): 458 [MH+], 459 [MH<sub>2</sub><sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,15 (d, 3H, J= 1,2 Hz), 5,01 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,58 (ddd, 1H, J= 8,0, 6,4, 1,2 Hz), 7,74 (ddd, 1H, J= 8,0, 6,8, 1,2 Hz), 7,86 (bs, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 8,8, 0,8 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,89 (d, 1H, J= 4,8 Hz).
- 10 Los siguientes ejemplos se prepararon de modo similar, utilizando la anilina apropiada en cada caso.

**Ejemplo 17**

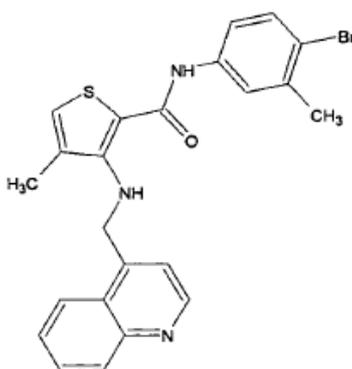
N-(4-clorofenil)-4-metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: EM (ES+): 408, 410 [MH<sup>+</sup>] [

**Ejemplo 18**

- 15 N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida: EM (ES+): 467, 469 45[MH<sup>+</sup>]

**Ejemplo 19**

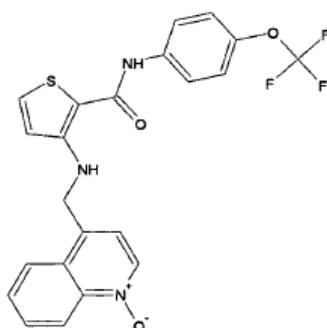
4-Metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)tiofeno-2-carboxamida: EM (ES+): 503 [MH+]



5

**EJEMPLO 20** de referencia

3-[[1-(1-oxidoquinolin-4-il)metil]amino]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiofeno-2-carboxamida



## Parte 1: Quinolin-4-ilmetanol

- 10 Una solución of quinolino-4-carbaldehído (0,50 g, 3,24 mmol) disuelto en metanol (5 ml) se enfrió a 0°C. Posteriormente se añadió borohidruro de sodio (0,11 g, 2,91 mmol) en porciones. Después de 1 hora de agitación a 0°C, se añadió gota a gota HCl 2 M (aq) hasta un pH 5. El metanol se evaporó posteriormente in vacuo y la fase acuosa se neutralizó por la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac) y salmuera. La solución orgánica se secó
- 15 sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró in vacuo para producir quinolin-4-ilmetanol como un sólido amarillo. EM (ES+): 160 [MH+]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2,41 (bs, 1H), 5,25 (bs, 2H), 7,55 (ddd, J= 4,4, 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J= 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J= 8,4, 1,2, 0,4 Hz, 1H), 8,14 (ddd, J= 8,0,

1,2, 0,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

Parte 2: (1-Oxidoquinolin-4-il)metanol

5 A una solución de quinolin-4-ilmetanol (0,20 g, 1,26 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), que se enfrió a 0°C, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (57-86% p/p en H<sub>2</sub>O, 0,50 mg) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente después de la agitación. Después de 17,5 h, el sólido resultante se filtró y lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir (1-oxidoquinolin-4-il)metanol como un sólido blanco. EM (ES+): 176 [MH+].

Parte 3:

1-óxido de quinolino-4-carbaldehído

10 A una suspensión agitada vigorosamente de (1-oxidoquinolin-4-il)metanol (0,10 g, 0,57 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,47 g, 0,63 mmol). Después de 1 hora, se añadieron NaOH 2 M (ac, 2 ml) y acetato de etilo (105 ml) y la reacción se agitó durante 5 min. Las fases posteriormente se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac), salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró in vacuo a un sólido amarillo claro. EM (ES+): 174 [MH+].

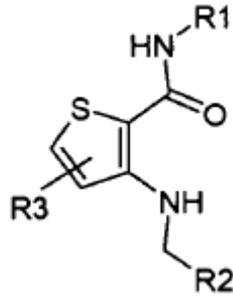
(Este producto intermedio también se preparó como se describió en Heterocycles (2003), 60(4), 953).

15 Parte 4: 3-[[[(1-Oxidoquinolin-4-il)metil]amino]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiofeno-2-carboxamida

20 Una solución de 1-óxido de quinolino-4-carboxaldehído (0,12 g, 0,69 mmol), 3-amino-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiofeno-2-carboxamida (0,21 g, 0,69 mmol), diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se calentó a 50°C durante 2 horas, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, se trató con trietilsilano (0,22 ml, 1,38 mmol) y se agitó a 50°C durante otras 2 horas. Después de este momento, la mezcla se diluyó con agua (40 ml), se alcalinizó (pH 9) con NaOH 2 M (aq) y se extrajo con acetato de etilo (3320 ml). Los extractos se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), posteriormente se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron in vacuo para dar el producto bruto. Este material se cromatografió en gel de sílice que eluye con 15% de acetonitrilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el producto aislado se purificó adicionalmente por cristalización en acetonitrilo para dar 3-[[[(1-oxidoquinolin-4-il)metil]amino]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiofeno-2-carboxamida. EM (ES+): 460 [MH+]. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,00 (s, 2 H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,65 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,73-7,91 (m, 4 H), 8,04 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 9,60 (s, 1H).

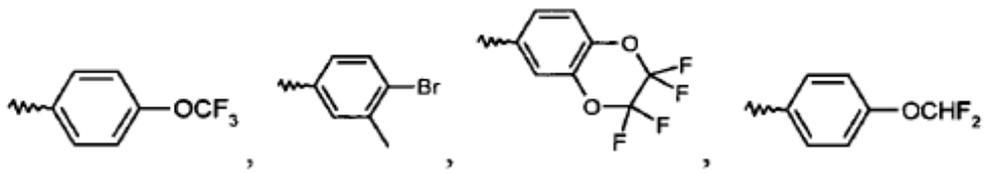
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):

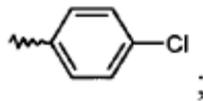


(I)

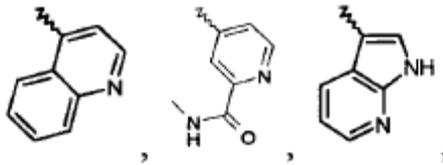
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1



o

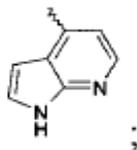


R2 es



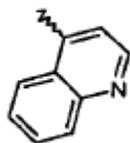
10

o

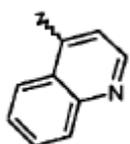


R3 es H o alquilo C<sub>1-4</sub>

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



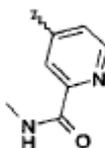
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



5

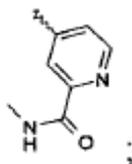
y R3 es hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



10

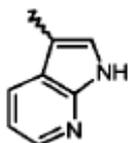
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



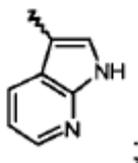
y R3 es hidrógeno.

15

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es

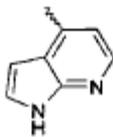


7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



y R3 es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R2 es



5 9. Un compuesto seleccionado de:

N-(4-trifluorometoxifenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-clorofenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

10 Metilamida del ácido 4-[[2-(4-bromo-3-metilfenilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico acid metilamida;

Metilamida del ácido 4-[[2-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-ilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[[2-(4-clorofenilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico;

N-(4-clorofenil)-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

15 N-(2,2,3,3-tetrafluorobenzodioxan-6-il)-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

Metilamida del ácido N-[[2-(4-trifluorometoxifenilcarbamoil)tiofen-3-ilamino]metil]piridino-2-carboxílico;

N-(4-trifluorometoxi)fenil-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-clorofenil)-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

20 3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)tiofeno-2-carboxamida;

4-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)fenil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-clorofenil)-4-metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida;

4-metil-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)tiofeno-2-carboxamida; o

25 3-[[1-(1-oxidoquinolin-4-il)metil]amino]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]tiofeno-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. N-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

30 11. N-(4-Bromo-3-metilfenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. N-(4-Clorofenil)-3-[(quinolin-4-ilmetil)amino]tiofeno-2-carboxamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 14. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anti-neoplásico, anti-tumoral, anti-angiogénico, o quimioterapéutico.

15. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico anticancerígeno citotóxico.

16. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico anticancerígeno inhibidor de la angiogénesis.

5 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

18. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el compuesto es para la administración en conjunto con agente antineoplásico, anti-tumoral, anti-angiogénico, o quimioterapéutico.

10 19. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer de mama, cáncer de cabeza, o cáncer de cuello.

20. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer gastrointestinal.

21. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el trastorno hiperproliferativo es leucemia.

15 22. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer de ovarios, bronquial, pulmón, o pancreático.

23. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el trastorno hiperproliferativo es linfoma sinonasal de linfocitos T citolíticos naturales, cáncer testicular (seminoma), carcinoma tiroideo, melanoma maligno, carcinoma quístico adenoide, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes, carcinoma de endometrio, o carcinoma de próstata.

20 24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 en el que el trastorno hiperproliferativo es como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23.