

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 728**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2006 E 06818796 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1966211**

54 Título: **Derivados de triazol**

30 Prioridad:

23.12.2005 DE 102005061840

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

11.04.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**CEZANNE, BERTRAM;
AMENDT, CHRISTIANE;
GREINER, HARTMUT;
GRAEDLER, ULRICH y
HOELZEMANN, GUENTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 728 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol

Antecedentes de la invención

5 El objeto fundamental de la invención era encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para producir medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente las tirosina quinasas, principalmente las quinasas de receptor de TGA-beta, desempeñan un papel; además, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por las quinasas.

15 El factor de crecimiento transformador (del inglés Transforming growth factor) beta es el prototipo de la superfamilia TGF-beta, una familia de factores de crecimiento pleiotróficos, altamente preservados, los cuales ejercen funciones importantes, tanto durante el desarrollo embrional, como también en el organismo adulto. En mamíferos se han identificado tres isoformas de TGF-beta (TGF-beta 1, 2 y 3), en cuyo caso TGF-beta 1 representa la isoforma más frecuente (Kingsley (1994) Genes Dev 8:133-146). TGF-beta 3 se expresa, por ejemplo, solo en células mesenquimatosas; mientras que TGF-beta 1 se encuentra en células mesenquimatosas y epiteliales. TGF-beta se sintetiza como preproteína y se libera en forma inactiva a la matriz extracelular (Derynck (1985) Nature 316: 701-705; Bottlinger (1996) PNAS 93: 5877-5882). Junto a la proregión escindida que también se denomina Péptido Asociado de Latencia (LAP por Latency Associated Peptide) y permanece asociada con la región madura, una de las 20 4 isoformas de las proteínas de enlazamiento de TGF-beta latentes (LTBP 1-4) puede estar enlazada a TGF-beta (Gentry (1988) Mol Cell Biol 8: 4162-4168, Munger (1997) Kindey Int 51: 1376-1382). La activación del complejo inactivo necesaria para el desenvolvimiento de la acción biológica de TGF-beta no se ha aclarado aún completamente. Sin embargo, un procesamiento proteolítico, por ejemplo por plasmina, plasma transglutaminasa o trombospondina es ciertamente necesario (Munger (1997) Kindey Int 51: 1376-1382). El TGF-beta de ligando 25 activado proporciona su acción biológica a través de tres receptores de TGF-beta en la membrana, los receptores de tipo I y tipo II expresados ubicuamente y los receptores de tipo II betaglicano y endoglina, y este último se expresa solo en células endoteliales (Gougos (1990) J Biol Chem 264: 8361-8364, Loeps-Casillas (1994) J Cell Biol 124:557-568). Ninguno de los dos receptores TGF-beta tipo III poseen un dominio de quinasa intracelular que haga posible una transmisión de señal a la célula. Puesto que los receptores de TGF-beta tipo III enlazan todas las tres isoformas de TGF-beta con alta afinidad y el receptor de TGF-beta tipo II también posee una afinidad superior para ligandos enlazados al receptor tipo III, la función biológica consiste supuestamente en la regulación de la disponibilidad de los ligandos para receptores de TGF-beta tipo I y tipo II (Lastres (1996) J Cell Biol 133:1109-1121; Lopes-Casillas (1993) Cell 73: 1435-1344). Los receptores tipo I y tipo II estructuralmente relacionados de una manera estrecha poseen en la región cito plasmática un domino de serina/treonina-quinasa que es responsable por la transmisión de señal. El 35 receptor de TGF-beta tipo II se enlaza a TGF-beta, después de lo cual el receptor de TGA-beta tipo I se vuelve componente de este complejo transmisor de señal. El domino de serina/treonina quinasa del receptor de tipo II es activo por constitución y puede fosforilar en este complejo los residuos de serilo en el, así llamado, dominio GS del receptor tipo I. Esta fosforilación activa la quinasa del receptor tipo I, que ahora por su parte es capaz de fosforilar los mediadores de señal intracelular, las proteínas SMAD y de esta manera inicia una transmisión de señal intracelular (resumido en Derynck (1997) Biochim Biophys Acta 1333: F105-F150).

40 Las proteínas de la familia SMAD sirven como sustratos para todas las quinasas de receptor de familia de TGA-beta. Hasta ahora se han identificado 8 proteínas SMAD que se dividen en 3 grupos: (1) SMADs asociados a receptor (R-SMADs) son sustratos directos de las quinasas de receptor de TGF- β (SMAD1, 2, 3, 5, 8); (2) co-SMADs que se asocian con los R-Smads durante la cascada de señal (SMAD4); y (3) SMADs inhibidores (SMAD6, 7), los cuales 45 inhiben la actividad de las proteínas de SMAD anteriormente mencionadas. De los diferentes R-SMADs, SMAD2 y SMAD3 son los mediadores de señal específicos de TGF-beta. En la cascada de señal de TGF-beta, se fosforilan de esta manera SMAD2/SMAD3 del receptor de TGF-beta tipo I, por lo cual pueden asociarse con SMAD4. El complejo obtenido de SMAD2/SMAD3 y SMAD4 puede ahora ser translocado al núcleo de la célula y allí puede iniciar la transcripción de los genes regulados por TGF-beta, directamente o por medio de otras proteínas (resumido en Itoh (2000) Eur J Biochem 267: 6954-6967; Shi (2003) Cell 113: 685-700).

55 El espectro de las funciones de TGF-beta es de variación amplia y depende del tipo de célula y del estado de diferenciación (Roberts (1990) Handbook of Experimental Pharmacology: 419-472). A las funciones celulares que se ven influenciadas por TGF-beta pertenecen: apoptosis, proliferación, diferenciación, movilidad y adhesión celular. De manera correspondiente, TGF-beta desempeña un papel importante en los más diversos procesos biológicos. Durante el desarrollo embrionario, se expresa en los sitios de la morfogénesis y principalmente en los sitios con interacción epitelial-mesenquimatoso e induce allí importantes procesos de diferenciación (Pelton (1991) J Cell Biol 115:1091-1105). Una función clave también ejerce TGF-beta en la auto-renovación y mantenimiento de un estado no

diferenciado de las células madre (Mishra (2005) *Science* 310: 68-71). Además, TGF-beta también cumple funciones importantes en la regulación del sistema inmunitario. En términos generales actúa de manera inmuno-depresiva ya que, entre otras, inhibe la proliferación de linfocitos y restringe la actividad de los macrófagos de tejido. De este modo, TGF-beta permite disminuir nuevamente las reacciones inflamatorias y ayuda así a evitar reacciones inmunitarias excesivas (Bogdan (1993) *Ann NY Acad Sci* 685: 713-739, resumido en Letterio (1998) *Annu Rev Immunol* 16: 137-161). Otra función de TGF-beta es la regulación de la proliferación celular. TGF-beta inhibe el crecimiento de células de procedencia endotelial, epitelial y hematopoyética, pero promueve el crecimiento de células de origen mesenquimatoso (Tucker (1984) *Science* 226:705-707, Shipley (1986) *Cancer Res* 46:2068-2071, Shipley (1985) *PNAS* 82: 4147-4151). Otra función importante de TGF-beta es la regulación de adhesión celular y de las interacciones célula-célula. TGF-beta promueve la formación de matriz extracelular mediante inducción de proteínas de la matriz extracelular como, por ejemplo, fibronectina y colágeno. TGF-beta adicionalmente reduce la expresión de metaloproteasas que degradan la matriz y de inhibidores de las metaloproteasas (Roberts (1990) *Ann NY Acad Sci* 580: 225-232; Iqnotz (1986) *J Biol Chem* 261: 4337-4345; Overall (1989) *J Biol Chem* 264: 1860-1869; Edwards (1987) *EMBO J* 6: 1899-1904).

15 El amplio espectro de acción de TGF-beta implica que TGF-beta desempeña un papel importante en muchas situaciones fisiológicas tales como la cicatrización de heridas, y en procesos patológicos como cáncer y fibrosis.

TGF-beta es uno de los factores de crecimiento claves en la cicatrización de heridas (resumido en O'Kane (1997) *Int J Biochem Cell Biol* 29: 79-89). Durante la fase de granulación, se libera TGF-beta en el lugar de la lesión desde las plaquetas sanguíneas. TGF-beta regula después su propia producción en macrófagos e induce la secreción de otros factores de crecimiento, por ejemplo mediante monocitos. Las funciones más importantes durante la cicatrización de heridas incluyen la estimulación de la quimiotaxia de células inflamatorias, la síntesis de matriz extracelular y la regulación de la proliferación, diferenciación y expresión génica de todos los tipos de célula implicados en el proceso de cicatrización de heridas. En condiciones patológicas, estos efectos proporcionados por TGF-beta, principalmente la regulación de la producción de matriz extracelular (ECM) pueden conducir a fibrosis o a cicatrices en la piel (Border (1994) *N Engl J Med* 331: 1286-1292).

Para los desórdenes fibróticos, nefropatía diabética y glomeronefritis ha podido detectarse que TGF-beta promueve hipertrofia celular renal y la acumulación patógena de la matriz extracelular. La interrupción de la vía de señal de TGF-beta mediante un tratamiento con anticuerpos anti-TGF-beta impide la expansión de la matriz mesangial, la reducción progresiva de la función renal y reduce lesiones establecidas de la glomerulopatía diabética en animales diabéticos (Border (1990) 346: 371-374, Yu (2004) *Kindney Int* 66: 1774-1784, Fukasawah (2004) *Kindney Int* 65: 63-74, Sharma (1996) *Diabetes* 45: 522-530).

TGF-beta también desempeña un papel importante en la fibrosis del hígado. La activación de las células estrelladas hepáticas (en inglés hepatic stellate cell), esenciales para el desarrollo de la fibrosis de hígado, para producir miofibroblastos, el productor principal de la matriz extracelular en el marco del desarrollo de una cirrosis de hígado, se estimula por parte de TGF-beta. Aquí también ha podido mostrarse que la interrupción de la vía de señal de TGF-beta reduce la fibrosis en modelos experimentales (Yata (2002) *Hepatology* 35:1022-1030; Arias (2003) *BMC Gastroenterol* 3:29)

TGF-beta también asume una función clave en la aparición de cáncer (resumido en Derynck (2001) *Nature Genetics*: 29: 117-129; Elliott (2005) *J Clin Onc* 23: 2078-2093). En etapas tempranas del desarrollo de cáncer, TGF-beta contrarresta la aparición de cáncer. Este efecto supresor de tumor se basa principalmente en la capacidad de TGFbeta de inhibir la división de células epiteliales. Por el contrario, TGF-beta promueve el crecimiento de cáncer y la formación de metástasis en estadios tardíos de tumor. Esto puede atribuirse al hecho de que la mayoría de tumores epiteliales desarrollan una resistencia frente a la acción inhibidora de crecimiento de TGF-beta y simultáneamente TGF-beta apoya el crecimiento de las células cancerígenas mediante otros mecanismos. A estos mecanismos pertenece la promoción de la angiogénesis, la acción inmunosupresora que soporta células tumorales al evitar la función de control del sistema inmunitario (en inglés: immunosurveillance) y la promoción de invasividad y formación de metástasis. La formación de un fenotipo invasivo de las células tumorales es un prerrequisito principal para la formación de metástasis. TGF-beta promueve este proceso por su capacidad de regular la adhesión celular, la motilidad y la formación de la matriz extracelular. Además, TGF-beta induce la transición de un fenotipo epitelial de la célula al fenotipo mesenquimatoso invasivo (en inglés: Epithelial Mesenchymale Transition = EMT). El papel importante que desempeña el TGF-beta en la promoción del crecimiento cancerígeno y también demostrado por las investigaciones que muestran una correlación entre la expresión de TGF-beta fuerte y un mal pronóstico. Un nivel elevado de TGF-beta fue encontrado, entre otros, en pacientes con cáncer de próstata, de mama, de intestino y de pulmón (Wikström (1998) *Prostate* 37: 19-29; Hasegawa (2001) *Cancer* 91: 964-971; Friedman (1995), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4:549-54). Debido a las acciones promotoras de cáncer, descritas anteriormente, del TGF-beta, se propone la inhibición de la vía de señal de TGF-beta, por ejemplo mediante la inhibición del receptor tipo I de TGF-beta como concepto terapéutico. En numerosos experimentos preclínicos ha podido mostrarse que en la realidad la interrupción de la vía de señal de TGF-beta inhibe el crecimiento del cáncer. De esta manera, el tratamiento con receptor tipo II de TGF-beta soluble reduce la formación de metástasis en ratones transgénicos que en el transcurso del tiempo desarrollan cáncer de mama invasivo (Muraoka (2002) *J Clin Invest* 109: 1551-1559,

Yang (2002) *J Clin Invest* 109: 1607-1615). Las líneas celulares tumorales que expresan un receptor tipo II de TGF-beta defectuoso, muestran crecimiento reducido de tumor y de metástasis (Oft (1998) *Curr Biol* 8: 1243-1252, McEachern (2001) *Int J Cancer* 91:76-82, Yin (1999) *Jclin Invest* 103: 197-206).

5 Las condiciones que "se caracterizan por una actividad incrementada de TGF-β", comprenden aquellas condiciones en las que la síntesis de TGF-β se estimula tanto que el TGF-β se encuentra presente en niveles elevados, o en las que la proteína de TGF-β latente se activa de manera indeseada o se convierte en la proteína activa TGF-β o en las que los receptores de TGF-β están supra-regulados o en las que la proteína TGF-β presenta un enlace incrementado a las células o a la matriz extracelular en el foco de la enfermedad. De esta manera, en cada caso "actividad incrementada" hace referencia a un estado cualquiera en el que la actividad biológica de TGF-β es
10 indeseadamente alta, independientemente de la causa.

Se ha relacionado una serie de desórdenes con la sobreproducción de TGF-β1. Los inhibidores de la vía de señal de TGF-β intracelular son tratamientos adecuados para desórdenes fibroproliferativos. Los desórdenes fibroproliferativos comprenden específicamente desórdenes en los riñones que van acompañados con una actividad
15 disregulada de TGF-β, y una fuerte fibrosis, incluida glomerulonefritis (GN), tal como GN mesangial proliferativo, GN inmune y GN creciente. Otras condiciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes de trasplante que reciben ciclosporina y nefropatía asociada a VIH. Los desórdenes vasculares de colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, esclerodermia, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea u otros desórdenes que se asocian con la ocurrencia del síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares que son causadas por una actividad excesiva de TGF-β comprenden el síndrome de desorden
20 respiratorio en adultos, fibrosis de pulmón idiopática y fibrosis de pulmón intersticial, que con frecuencia están asociadas con desórdenes autoinmunitarios, como lupus eritematoide sistémico y esclerodermia, contacto químico o alergias. Otro desorden autoinmunitario que está asociado con propiedades fibroproliferativas es artritis reumatoide.

Las oftalmopatías que están asociadas con una condición fibroproliferativa comprenden una vitreoretinopatía proliferativa que ocurre en el caso de una operación de reinserción de la retina, extracción de cataratas con implante
25 de lente intraocular, y operación de drenaje post-glaucoma, y están asociadas con una sobreproducción de TGF-β1r.

Las patologías de fibrosis que están asociadas con una sobreproducción de TGF-β1 pueden dividirse en condiciones crónicas como la fibrosis de los riñones, los pulmones y el hígado, y condiciones agudas como la cicatrización de la piel y la restenosis (Chamberlain, *J. Cardiovascular Drug Reviews*, 19(4): 329-344). La síntesis y la secreción de TGF-β1 por las células tumorales también pueden conducir a la inmunosupresión, tal como se observa en el caso de
30 tumores agresivos de mama y cerebro (Arteaga, et al. (1993) *J. Clin. Invest.* 92: 2569-2576). El curso de la infección de leishmania en ratones se modifica de manera drástica por TGF-β1 (Barral-Netto, et al. (1992) *Science* 257: 545-547). TGF-β1 empeoró la enfermedad mientras que los anticuerpos de TGF-β1 detuvieron el progreso del desorden en ratones genéticamente predispuestos. Los ratones genéticamente resistentes se volvieron propensos al administrar TGF-β1 frente a la infección de leishmania.

35 Los efectos profundos sobre la deposición de la matriz extracelular fueron presentados en sinopsis (Rocco y Ziyadeh (1991) *an Contemporary Issues in Nephrology* v.23, Hormones, autocooids and the kidney, editor Jay Stein, Churchill Livingston, New York páginas 391-410; Roberts, et al. (1988) *Rec. Prog. Hormone Res.* 44: 157-197) y comprenden la estimulación de la síntesis y la inhibición de la degradación de los componentes extracelulares de la matriz. Puesto que las propiedades de estructura y de filtración del glomérulo se determinan en gran parte por la
40 composición de matriz extracelular del mesangio y de la membrana glomerular, no es sorprendente que TGF-β1 tiene efectos profundos en los riñones. El enriquecimiento de la matriz mesangial en la glomerulonefritis proliferativa (Border, et al., (1990) *Kidney Int.* 37: 689-695) y la nefropatía diabética (Mauer, et al. (1984) *J. Clin. Invest.* 74: 1143-1155) son características patológicas claras y dominantes de los desórdenes. Los niveles de TGF-β1 se elevan en el caso de la glomerulosclerosis diabética en seres humanos (neuropatía avanzada) (Yamamoto, et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 1814-1818). TGF-β1 es un mediador importante en la génesis de la fibrosis renal en una serie de
45 modelos animales (Phan, et al. (1990) *Kidney Int.* 37: 426; Okuda, et al. (1990) *J. Clin. Invest.* 86: 453). La supresión de la glomerulonefritis inducida experimentalmente en ratas fue demostrada mediante antisuero contra TGF-β1 (Border, et al. (1990) *Nature* 346: 371) y mediante una proteína de matriz extracelular, decorina, que puede enlazar TGF-β1 (Border, et al. (1992) *Nature* 360: 361-363).

50 Demasiado TGF-β1 conduce a la formación de tejido de cicatriz dérmica. La neutralización de anticuerpos de TGF-β1 que se inyectaron en los bordes de las heridas que iban curando en las ratas, según los resultados inhibió la formación de cicatrices sin perjudicar la velocidad de curación de la herida o la resistencia a la tracción de la herida (Shah, et al. (1992) *Lancet* 339: 213-214). Simultáneamente, la angiogénesis era más baja, el número de los macrófagos y monocitos en la herida era más bajo y se reduce la extensión de la deposición desorganizada de fibras
55 de colágeno en el tejido de la cicatriz.

TGF-β1 puede ser un factor en el espesamiento progresivo de la pared arterial, el cual es causado por la proliferación de células de la musculatura lisa y la deposición de matriz extracelular en la arteria después de la angioplastia por balón. El diámetro de la arteria con restenosis puede estar reducido por este espesamiento en 90%,

y puesto que la gran parte de la reducción del diámetro se basa en la matriz extracelular y no en los cuerpos de las células de musculatura lisa, estos vasos pueden volver a abrirse en un 50%, sencillamente reduciendo la deposición excesiva de la matriz extracelular. En arterias de cerdo sin lesión, las cuales han sido transfectadas in vivo con un gen de TGF- β 1, la expresión génica de TGF- β 1 estaba asociada. Tanto con la síntesis de la matriz extracelular como también con hiperplasia (Nabel, et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 10759-10763). La hiperplasia inducida por TGF- β 1 no era tan abundante como aquella que se inhujo con PDGF-BB, aunque la matriz extracelular en los transfectantes de TGF- β 1 era más pronunciada. No hubo deposición de matriz extracelular en una hiperplasia inducida por FGF-1 (una forma secretada de FGF) en el caso de este modelo de transferencia de gen en el cerdo (Nabel (1993) Nature 362: 844-846).

Existen diversos tipos de cáncer donde el TGF- β 1 generado por el tumor puede ser dañino. Las células cancerígenas de prostata MATLyLu en la rata (Steiner y Barrack (1992) Mol. Endocrinol 6: 15-25) y las células cancerígenas de mama de MCF-7 en el ser humano (Arteaga, et al. (1993) Cell Growth and Differ. 4: 193-201) fueron más tumorogénicas y metastáticas después de la transfección con un vector que expresó el TGF- β 1 de ratón. TGF- β 1 estaba asociado con angiogénesis, metástasis y mal pronóstico en el caso de la próstata humana y el cáncer de intestino avanzado (Wikstrom, P., et al. (1988) Prostate 37: 19-29; Saito, H., et al. (1999) Cancer 86: 1455-1462). En el caso de cáncer de mama un mal pronóstico está asociado con TGF- β elevado (Dickson, et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 837-841; Kasid, et al. (1987) Cancer Res. 47: 5733-5738; Daly, et al. (1990) J. Cell Biochem. 43: 199-211; Barrett-Lee, et al. (1990) Br. J. Cancer 61: 612-617; King, et al (1989) J. Steroid Biochem. 34: 133-138; Welch, et al (1990) Proc. Natl. Acad. Sci USA 87: 7678-7682; Walker et al. (1992) Eur. J. Cancer 238: 641-644), y la inducción de TGF- β 1 mediante tratamiento con tamoxifeno (Butta, et al. (1992) Cancer Res. 52: 4261-4264) estaba asociada con un fracaso del tratamiento de tamoxifeno en el caso de cáncer de mama (Thompson, et al. (1991) Br. J. Cancer 63: 609-614). Anticuerpos anti-TGF- β 1 inhiben el crecimiento de células cancerígenas de mama humanas de MDA-231 en ratones atímicos (Arteaga, et al. (1993) J. Clin. Invest. 92: 2569-2576), un tratamiento que está correlacionado con un incremento de la actividad natural de células exterminadoras (killer) en el bazo. Las células CHO que se transfectaron con TGF- β 1 latente, también mostraron actividad NK disminuida y crecimiento tumoral incrementado en ratones desnudos Nackmäusen (Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172: 177-1784). De este modo, el TGF- β secretado por tumores de mama puede causar una inmunosupresión endocrina. Concentraciones de plasma altas de TGF- β 1 muestran un mal pronóstico para pacientes con cáncer de mama avanzado (Anscher, et al. (1993) N. Engl. J. Med. 328: 1592-1598). Los pacientes con TGF- β circulante alto antes de quimioterapia de altas dosis y de trasplante de médula ósea autóloga tienen un alto riesgo de un desorden veno-oclusivo hepático (15-50% de todos los pacientes tienen una tasa de mortalidad de hasta 50%) y una neumonía intersticial idiopática (40 a 60% de todos los pacientes). El significado de este resultado es que 1) pueden usarse niveles elevados de plasma de TGF- β 1 para identificar pacientes de riesgo, y que 2) una reducción de TGF- β 1 puede disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos tratamientos usuales para pacientes con cáncer de mama.

Muchas células malignas secretan factor de crecimiento β (TGF- β) transformador, un inmunosupresor potente, lo cual sugiere que la producción de TGF- β puede representar un mecanismo de escape de tumor significativo antes de la inmuno-vigilancia del huésped. El establecimiento de una sub-población de leucocitos con vía de señal de TGF- β interrumpida en el huésped que porta el tumor ofrece una potente medida para la inmunoterapia de cáncer. Un modelo animal transgénico con vía de señal de TGF- β interrumpida en las células T puede erradicar un tumor de linfoma que sobre-expresa TGF- β normalmente letal, EL4 (Gorelik y Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122). La infra-regulación de la secreción de TGF- β en las células tumorales conduce a la restauración de la inmunogenidad en el huésped, mientras que la insensibilidad de la célula T frente a TGF- β conduce a una diferenciación acelerada y a la autoinmunidad, cuyos elementos pueden ser requeridos para combatir tumores de expresión de auto-antígeno en un huésped hecho tolerante. Los efectos inmunosupresores de TGF- β también están implicados en una subpoblación de pacientes con VIH como respuesta inmune menor que la predicha con base en sus conteos de células T CD4/CD8 (Garba, et al., J. Immunology (2002) 168: 2247-2254). Un anticuerpo neutralizante de TGF- β fue capaz de revertir el efecto en el cultivo lo cual indica que los inhibidores de señalización de TGF- β pueden ser adecuados en la reversión de la inmunosupresión que se presenta en este subconjunto de pacientes con VIH.

Durante las etapas más tempranas de la carcinogénesis, TGF- β 1 puede actuar como un potente supresor de tumor y puede facilitar los efectos de los propios agentes quimiopreventivos. En cierto punto durante el desarrollo y el curso de los neoplasmas malignos, las células tumorales parecen escapar de la inhibición de crecimiento dependiente de TGF- β en paralelo a la aparición de TGF- β biológicamente activo en el microambiente. El papel doble de supresión de tumor y de promoción de tumor de TGF- β fue mostrado de la manera más clara en un sistema transgénico que sobre-expone TGF- β en queratinocitos. Si bien los transgénicos fueron más resistentes frente a la formación de lesiones benignas de la piel, la tasa de la conversión de metástasis en los transgénicos se elevó drásticamente (Cui, et al. (1996) Cell 86 (4): 531-42). La producción de TGF- β 1 por células malignas en tumores primarios parece incrementarse con las etapas avanzadas de la progresión del tumor. Las investigaciones en los muchos tipos de cáncer epitelial principal sugieren que la producción elevada de TGF- β por cáncer en el ser humano ocurre como un evento relativamente reciente durante el progreso del tumor. Además, este TGF- β asociado al tumor favorece a las células tumorales con una ventaja selectiva y promueve la progresión del tumor. Los efectos de TGF-

- β en interacciones célula-célula y célula-estroma conduce a una tendencia mayor para la invasión y la metástasis. TGF- β asociado al tumor puede permitir a las células tumorales escapar de la inmuno-vigilancia puesto que es un inhibidor potente de la expansión clonal de linfocitos activados. También se ha mostrado que TGF- β inhibe la producción de angiostatina. Las modalidades de terapia de cáncer, como la radioterapia y la quimioterapia, inducen la producción de TGF- β activado en el tumor, por lo cual se selecciona el crecimiento de células malignas que son resistentes frente a los efectos inhibidores de crecimiento de TGF- β . De este modo, estos tratamientos anticancerígenos aumentan el riesgo de acelerar el desarrollo de tumores con crecimiento incrementado y capacidad de invasión. En esta situación, los agentes que dirigen la transducción de señal mediada por TGF- β , podrían ser una estrategia de terapia muy eficiente. Se ha mostrado que la resistencia de las células tumorales frente a TGF- β hace ineficaz una gran parte de los efectos citotóxicos de la radioterapia y la quimioterapia, y la activación dependiente de tratamiento de TGF- β en estroma puede ser incluso dañina, puesto que hace más conductor el microambiente frente a la progresión del tumor y contribuye al daño del tejido, lo cual conduce a fibrosis. El desarrollo de inhibidores de la transducción de señal de TGF- β tiene probablemente una ventaja para el tratamiento de cáncer avanzado solo o en combinación con otras terapias.
- Los compuestos son adecuados para el tratamiento de cáncer y de otras condiciones patológicas que se ven influenciadas por TGF- β , inhibiendo TGF- β en un paciente que lo necesita, administrando al paciente el o los compuestos. TGF- β también es adecuado contra la aterosclerosis (T.A. McCaffrey: TGF- β s and TGF- β Receptors in Atherosclerosis: Cytokine and Growth Factor Reviews 2000, 11, 103-114) y el mal de Alzheimer (Masliah, E.; Ho, G.; Wyss-Coray, T.: Functional Role of TGF- β in Alzheimer's Disease Microvascular Injury: Lessons from Transgenic Mice: Neurochemistry International 2001, 39, 393-400).
- Se ha observado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, a la vez que una buena compatibilidad. Principalmente, muestran propiedades inhibitorias de quinasa de receptor I de TGF β .
- Los compuestos de la invención muestran, preferiblemente, una actividad biológica ventajosa que es demostrada fácilmente en ensayos con base en enzimas, por ejemplo ensayos como los aquí descritos. En ensayos de este tipo con base en enzimas, los compuestos de la invención muestran y producen, preferiblemente, un efecto inhibitor que habitualmente se documenta mediante valores de IC₅₀ en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el rango nanomolar.
- Tal como se discute en la presente patente, estas vías de señalización son relevantes para diferentes patologías. De conformidad con esto, los compuestos de la invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de patologías que dependen de las llamadas vías de señalización mediante interacción con una o varias de las llamadas vías de señalización. Por esto son objeto de la presente invención los compuestos de la invención como promotores o inhibidores, preferentemente como inhibidores de las vías de señalización descritas en la presente patente. Por esto, son objetos más preferentes de la invención los compuestos de acuerdo con la invención como promotores o inhibidores, preferentemente como inhibidores de la vía de señalización de TGF β .
- Otro objeto de la presente invención es el uso de uno o más compuestos según la invención en el que el tratamiento y/o la prevención, preferiblemente, de las patologías descritas en la presente patente que son causadas, mediadas y/o propagadas por una actividad incrementada de TGF β .
- Por eso, son objeto de la presente invención los compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las patologías mencionadas y el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de las patologías mencionadas, como también un método para el tratamiento de las patologías mencionadas el cual comprende la administración de uno o de varios de los compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.
- El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.
- La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de

al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

5 Para identificar una vía de transferencia de señales y para detectar las interacciones entre las diferentes vías de transferencia de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser utilizados como reactivos para el ensayo de vías de transferencia de señales dependientes de quinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o de la proteína mielítica básica (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

15 Para identificar los inhibidores de quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad con centelleo (scintillation-proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en el ensayo de placa flash (flashplate) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o solamente es detectable una menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente enlaza el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J. Inmediatamente antes de la publicación, manuscrito BJ20020786).

Estado de la técnica

30 Los compuestos "B2", "B3", "B4", "B5", "B8", "B9", "B10", "B12", "B14", "B16", "B17", "B19", "B20" se han descrito en DE 2 409 308 como principios activos medicamentosos con efecto analgésico y/o antiinflamatorio. Los compuestos "B1", "B6", "B7", "B11", "B13", "B15", "B18", "B21", "B22" se han descrito por E. Szarvasi et al. en Eur. J. Med. 1978, 13, 113-119, como principios activos medicamentosos con efecto analgésico y/o antiinflamatorio. Otras triazolo-1,5-benzodiazepinas se conocen de DE 2 318 673. L. Kosychova et al. Describen en Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40, 811-815 (2004) otras 5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo-a[1,5]-benzodiazepinas para combatir los tumores.

35 V. Ambrogi et al. Describen en J. Heterocyclic Chem. 31, 1349-1352 (1994) derivados de 4,5-dihidro-s-triazolo[3,4-d][1,5]benzotiazepina que contienen azufre.

V. Ambrogi et al. Describen en Il Farmaco 48, 665-676 (1993) 1,4-Benzotiazinas y 1,5-benzotiazepinas con efecto sobre el sistema nervioso central.

Otros derivados de triazol se han divulgado como inhibidores de TGF-beta en WO 03/042211 A1.

A su vez se conocen otros derivados de triazol como inhibidores de TGF-beta a partir de WO 2004/026307 A1.

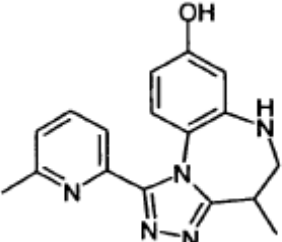
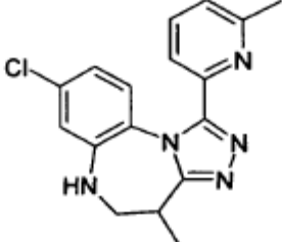
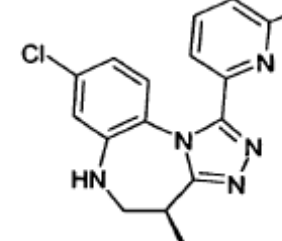
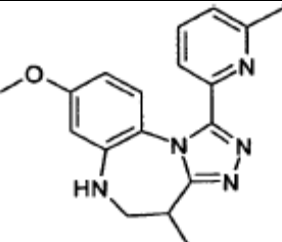
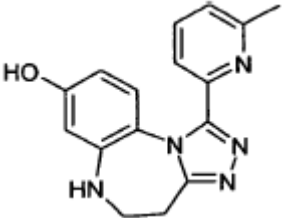
40 Se han descrito derivados bicíclicos de pirro como inhibidores de TGF-beta en WO 02/094833.

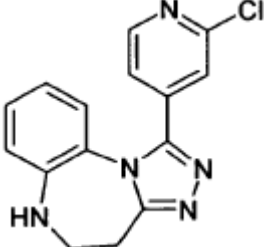
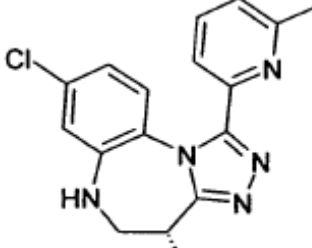
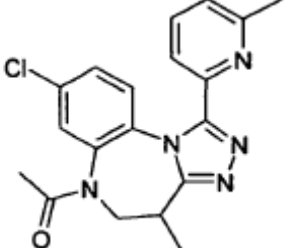
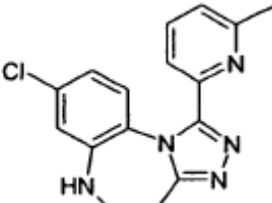
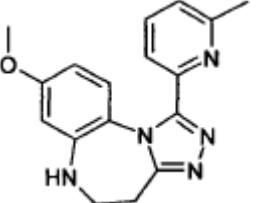
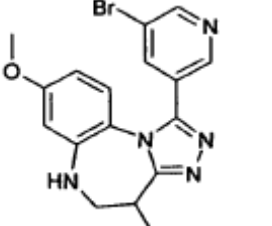
Otros derivados de triazol han sido descritos por H. Bartsch et al. en Journal of Heterocyclic Chemistry, 25(4), 1151-4.

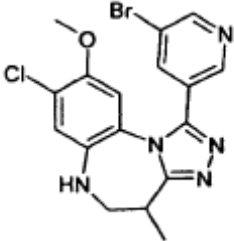
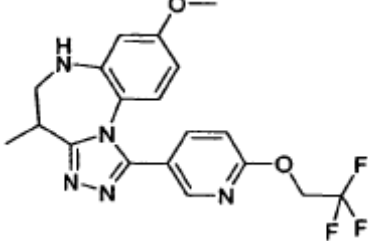
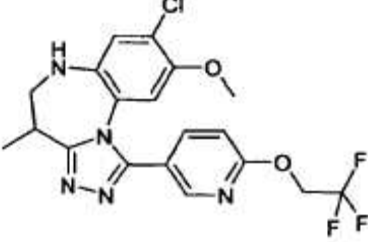
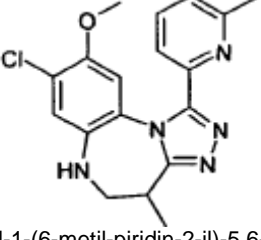
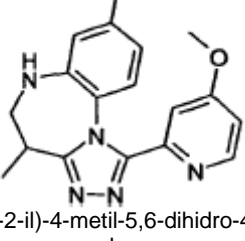
Resumen de la invención

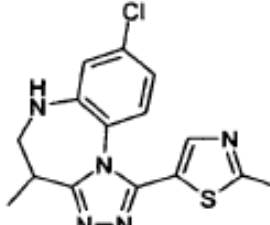
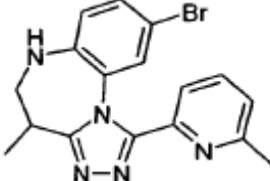
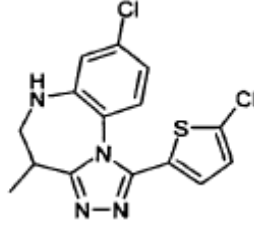
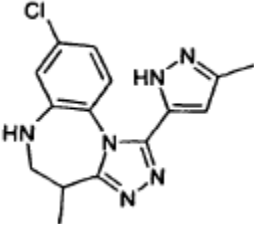
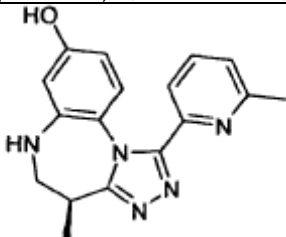
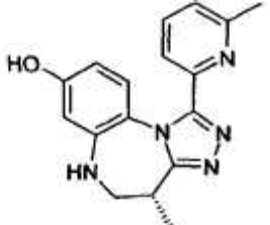
La invención hace referencia a compuestos seleccionados del grupo

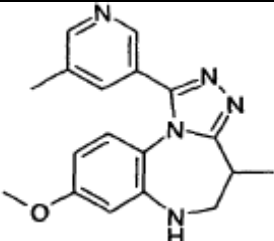
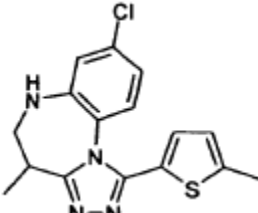
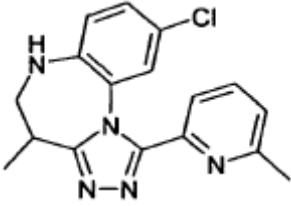
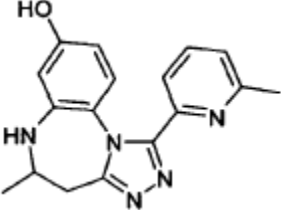
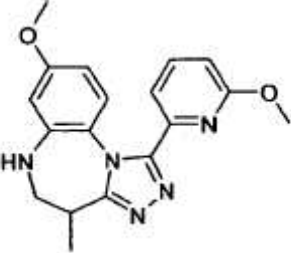
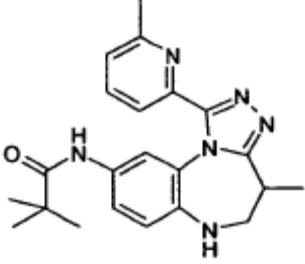
45

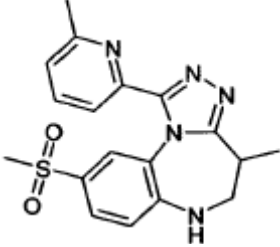
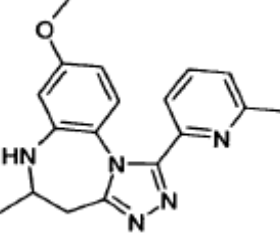
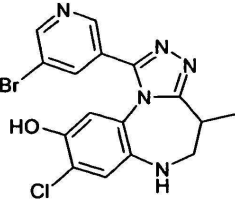
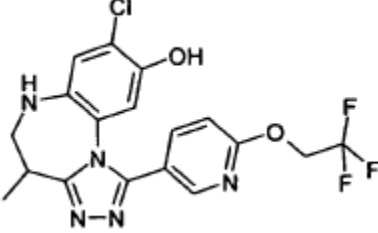
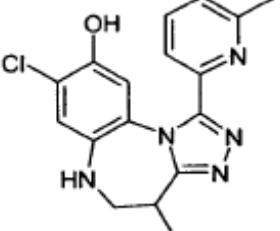
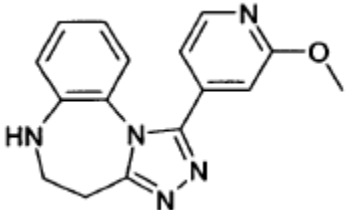
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	 <p>(R, S)-8-Hidroxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A3"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A4"	 <p>(+)-(S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A5"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A7"	 <p>1-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>

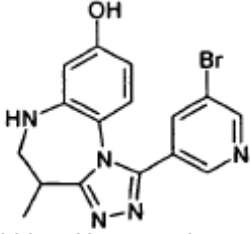
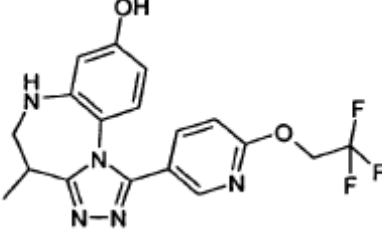
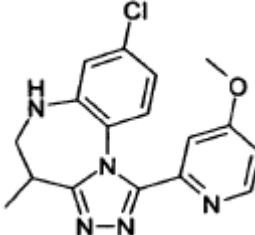
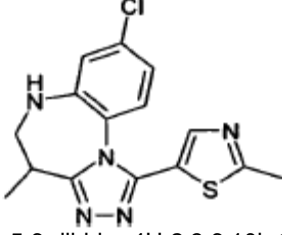
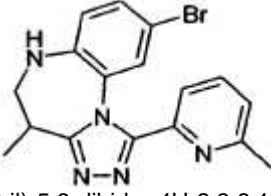
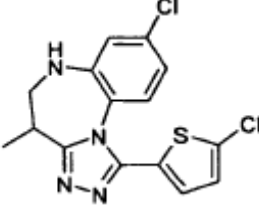
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A13"	 <p>1-(2-Chloro-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2, 3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A15"	 <p>(-)-(R)-8-Chloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A17"	 <p>(R,S)-1-[8-Chloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azulen-6-il]-etanona</p>
"A24"	 <p>8-Chloro-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A26"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A50"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

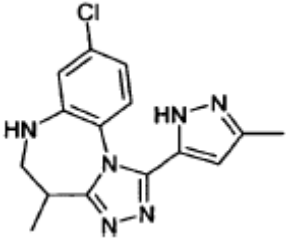
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A51"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-9-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A52"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A53"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A54"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A57"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A58"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A59"	 <p>(R,S)-9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A62"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(5-cloro-tiopen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A63"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno</p>
"A67"	 <p>(S)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A68"	 <p>(R)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A69"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A71"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A76"	 <p>(R,S)-9-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno bistrifluoro acetato</p>
"A78"	 <p>5-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A79"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A80"	 <p>2,2-Dimetil-N-[4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azulen-9-il]-propionamida</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A81"	 <p>9-Metansulfonil-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A82"	 <p>8-Metoxi-5-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A83"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A84"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A85"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A86"	 <p>1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A90"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A91"	 <p>4-Metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azulen-8-ol</p>
"A93"	 <p>8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A94"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A95"	 <p>9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A98"	 <p>8-Cloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A99"	 <p data-bbox="384 616 1289 674">8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

10 Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención como también compuestos llamados profármacos. Por derivados de profármacos se entienden, por ejemplo, compuestos de la invención que fueron modificados con grupos alquilo o de acilo, azúcares u oligopéptidos, por ejemplo, que se disocian rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos según la invención. Estos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como esto se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

15 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

20 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades que incrementan la función fisiológica normal.

25 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la invención, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferente, se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

30 Los compuestos de la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan, por lo demás, de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar derivados de tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-tiona con hidrazidas de ácido carboxílico.

35 La reacción se efectúa por lo regular en un disolvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre 30 y 130°, particularmente preferible entre 60° y 120°C.

Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados. Particularmente se prefiere 1-butanol.

10 Para disociar éteres es adecuado el tratamiento con tribromuro de boro en condiciones estándar.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la invención contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la invención también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la invención pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se cuentan las siguientes:

25 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la invención que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

Entre las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas preferentes, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina,

nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

5 Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

10 Tal como se mencionó, las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferentes sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferentes son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

15 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

20 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

25 En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la invención en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

30 También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato

comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

5 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describe anteriormente y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento-después de la ingesta de la cápsula.

10 Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en forma de comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojàndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer comprimidos, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego en forma de comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en forma de comprimidos sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. 25 También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

35 Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además, pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

40 Las formulaciones de unidades de dosis para la administración por vía oral pueden incluirse, de manera opcional, en microcápsulas. La formulación puede prepararse así, de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

45 Los compuestos de la invención, así como sus sales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención así como las sales y solvatos de los mismos también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, 55 polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede

suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración por vía tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

5 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación por vía tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación por vía rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua, para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta, pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

35 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados con anterioridad, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 45 70 kg la cantidad efectiva por día sería habitualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o más habitualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados anteriormente.

50

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

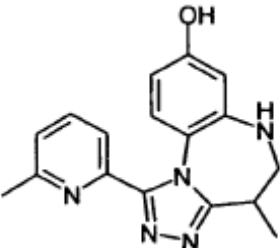
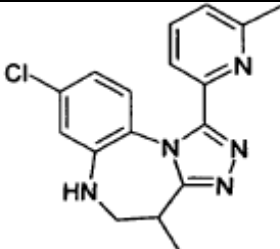
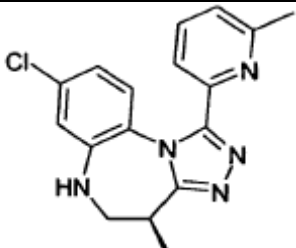
También se describe un kit que consiste en envases individuales de

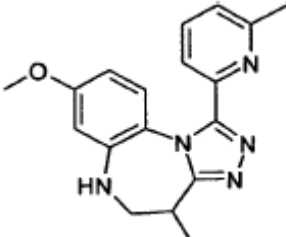
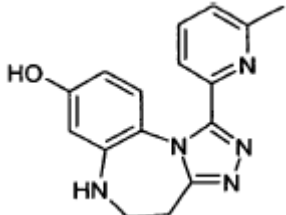
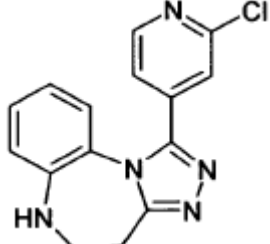
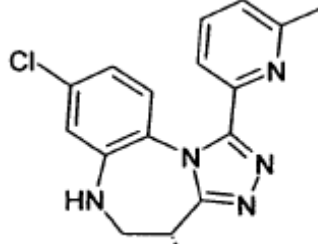
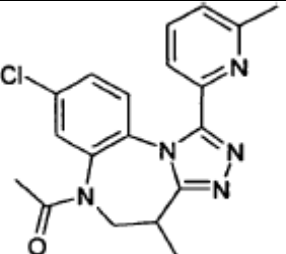
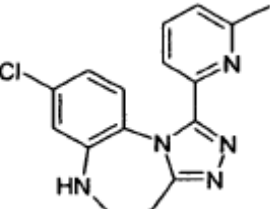
- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

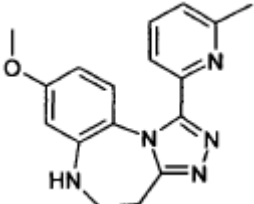
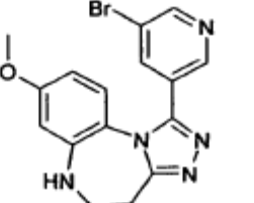
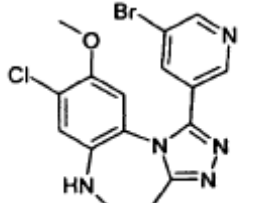
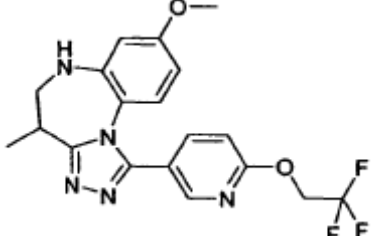
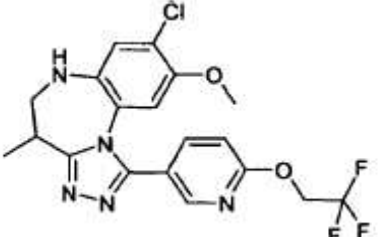
10 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas (sachets) o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

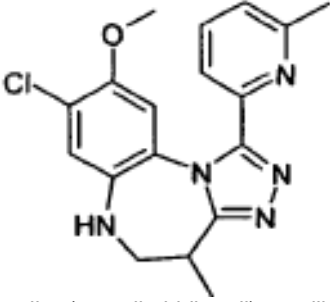
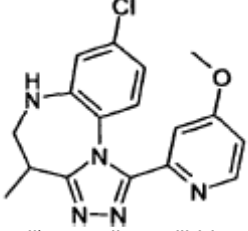
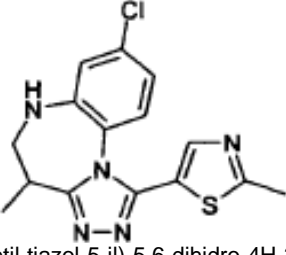
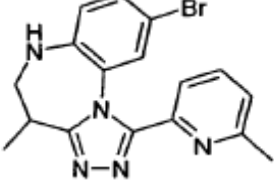
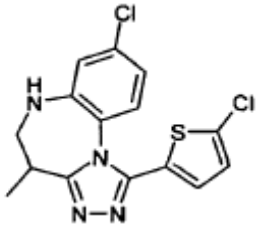
Uso

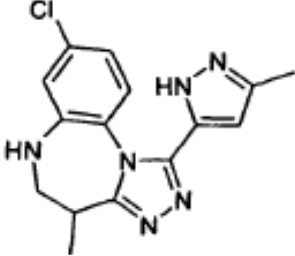
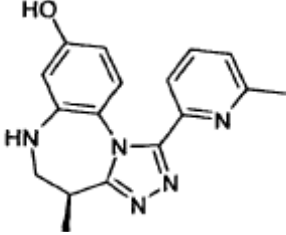
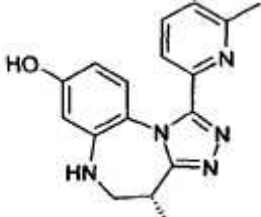
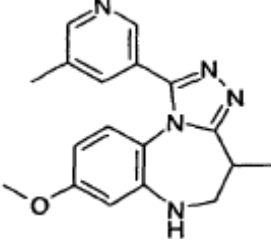
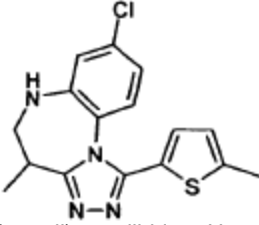
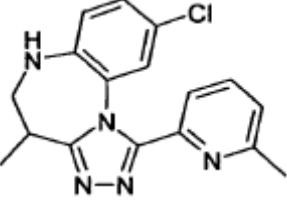
[0067] Los presentes compuestos seleccionados del grupo

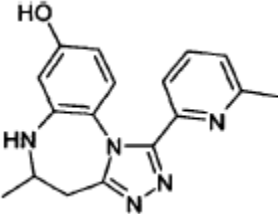
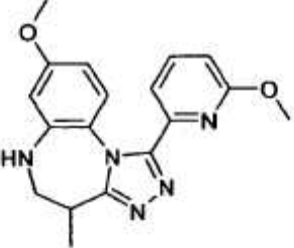
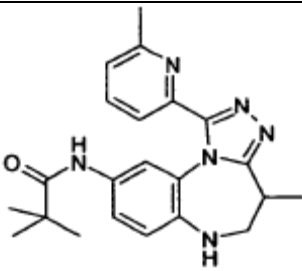
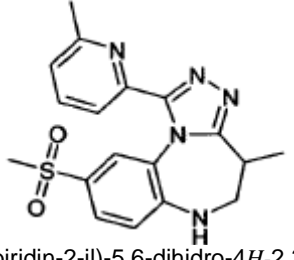
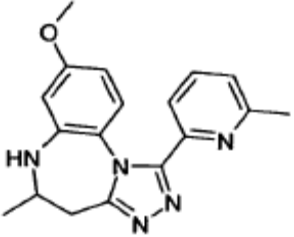
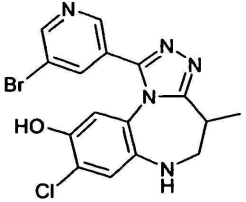
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	 <p>(R, S)-8-Hidroxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A3"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A4"	 <p>(+)-(S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

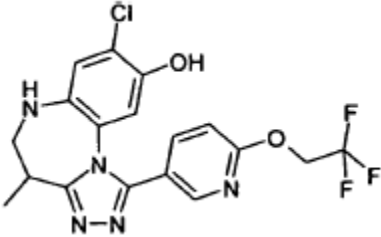
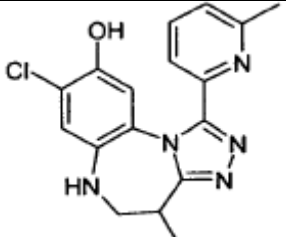
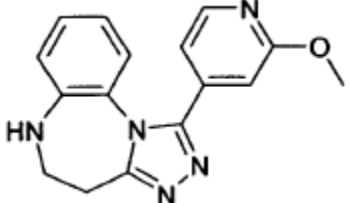
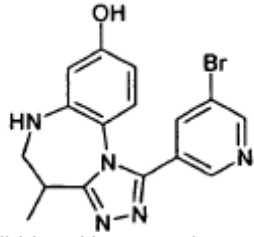
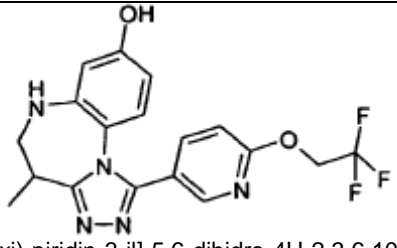
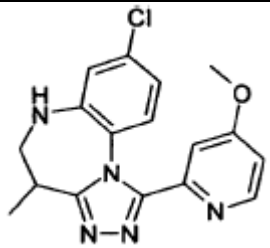
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A5"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A7"	 <p>1-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A13"	 <p>1-(2-Cloro-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A15"	 <p>(-)-(R)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A17"	 <p>(R,S)-1-[8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azulen-6-il]-etanona</p>
"A24"	 <p>8-Cloro-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

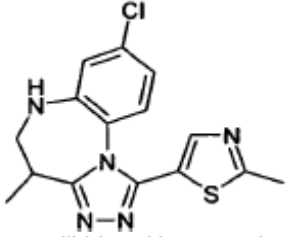
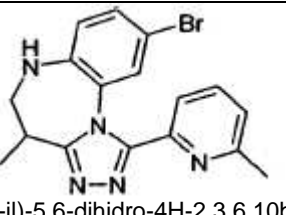
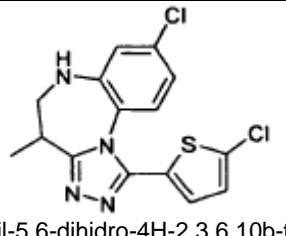
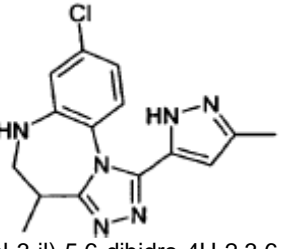
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A26"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A50"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A51"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-9-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A52"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A53"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A54"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A57"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A58"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A59"	 <p>(R,S)-9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A62"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(5-cloro-tiopen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A63"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno</p>
"A67"	 <p>(S)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A68"	 <p>(R)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A69"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A71"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A76"	 <p>(R,S)-9-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno bistrifluoro acetato</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A78"	 <p>5-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A79"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A80"	 <p>2,2-Dimetil-N-[4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-il]-propionamida</p>
"A81"	 <p>9-Metansulfonil-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A82"	 <p>8-Metoxi-5-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A83"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A84"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A85"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A86"	 <p>1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A90"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A91"	 <p>4-Metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A93"	 <p>8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A94"	 <p>8-Chloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A95"	 <p>9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A98"	 <p>8-Chloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A99"	 <p>8-Chloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

- 5 son adecuados como principios activos para mamíferos, principalmente seres humanos, para preparar un medicamento para tratar y/o combatir el cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento de metástasis, fibrosis, restenosis, infección con VIH, Alzheimer, aterosclerosis y/o promoción de cicatrización.

Principalmente se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, y la enfermedad es un tumor sólido.

- 10 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 15 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los presentes compuestos también son adecuados para la combinación con productos anticancerígenos conocidos. Entre estos productos anticancerígenos conocidos se cuentan los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteintransferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de VIH-proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son principalmente adecuados para aplicar conjuntamente con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia, han sido descritos en el campo especializado (véase WO 00/61186).

5 "Moduladores de receptor de estrógeno" hace referencian a compuestos que obstaculizan el enlace de estrógeno al receptor o lo inhiben, de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)fenil]-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

15 "Moduladores de receptor de andrógeno" hace referencian a compuestos que obstaculizan el enlace de andrógenos al receptor o lo inhiben, y de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se cuentan, por ejemplo, finasterid y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamid, flutamid, bicalutamid, liarozol y acetato de abiraterona.

20 "Moduladores de receptor de retinoide" hace referencian a compuestos que obstaculizan el enlace de retinoides al receptor o lo inhiben, de hecho independientemente de cómo ocurre esto. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoina, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

25 "Citotóxicos" hace referencian a compuestos que conducen a la muerte celular en primer lugar mediante acción directa sobre la función celular, o que inhiben la mitosis celular o la obstaculizan; entre estos, agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, agentes intercaladores, inhibidores de microtubulina en inhibidores de topoisomerasa. Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, Sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamina)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilsperrina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantren, mitoxantrona, pirarubicina, pinafid, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafid, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

Entre los inhibidores de microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxin, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-flúor-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhdrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

40 Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNP11100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposid, teniposid, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposid, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6Hpirazolo[4,5,1-de]acridina-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, 50 N-(2-(dimetilamino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinasidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-

2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento, diferentes de los ya listados como "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumor, como p53, que puede liberarse mediante transferencia de genes mediada por virus recombinante (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,069,134).

Ensayo in vitro (enzima) para determinar la eficacia de los inhibidores de la inhibición de efectos proporcionados por TGF-beta

Como ejemplo se ensayó la capacidad de los inhibidores para eliminar la inhibición de crecimiento mediada por TGF-beta.

Las células de la línea epitelial pulmonar Mv1Lu se siembran en densidad celular definida en una placa de microtitulación de 96 cavidades o pocillos y se cultivan por una noche en condiciones estándar. Al día siguiente se reemplaza el medio con medio que contiene 0,5% de FCS y 1 ng/ml de TGF-beta y se adicionan las sustancias de prueba en concentraciones de ensayo, por lo general en forma de series de dilución con pasos de 5 veces. La concentración del disolvente DMSO se encuentra constante en 0,5%. Después de dos otros días se efectúa el tinturado de las células con Crystal Violet. Después de la extracción del Crystal Violet de las células fijadas se mide espectrofotométricamente la absorción a 550 nm. Puede emplearse como medida cuantitativa para las células adherentes presentes y de este modo de la proliferación celular durante el cultivo.

Tabla 1: Inhibición de TGF-beta

Compuesto No.	IC ₅₀ [mol/l]
"A1"	1.80 E-07
"A3"	3.50 E-06
"A4"	3.80 E-06
"A5"	2.40 E-06
"A7"	2.20 E-06

Ensayo celular para probar inhibidores de quinasa de receptor I de TGF-beta

El ensayo se realiza como ensayo de placa "flash" de 384 cavidades. GST-ALK5 de 31.2 nM, GST-SMAD2 de 439 nM y ATP de 3 mM (con 0.3µCi de ³³P-ATP/cavidad) se incuban en un volumen total de 35ml (HEPES de 20 mM, MgCl de 10 mM, MnCl de 5 mM, DTT de 1 mM, BSA de 0.1 %, pH 7.4) sin o con sustancia de prueba (5-10 concentraciones) durante 45 min a 30°C. La reacción se detiene con 25 µl de solución de EDTA de 200 mM, después de 30 min se filtra con succión a temperatura ambiente y se lavan las cavidades 3 veces con 100 ml de solución de NaCl al 0.9%. Se mide la radiactividad en el Topcount. Los valores IC₅₀ se calculan con RS1.

Previamente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)⁺.

Tiempo de retención Rt [min]: la determinación se efectúa con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm² (orden No. 1.51450.0001) de Merck

Gradiente: 5.0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4.4 min: A:B = 25:75,

t = 4.5 min hasta t = 5.0 min: A:B = 0:100

Flujo: 3.00 ml/min

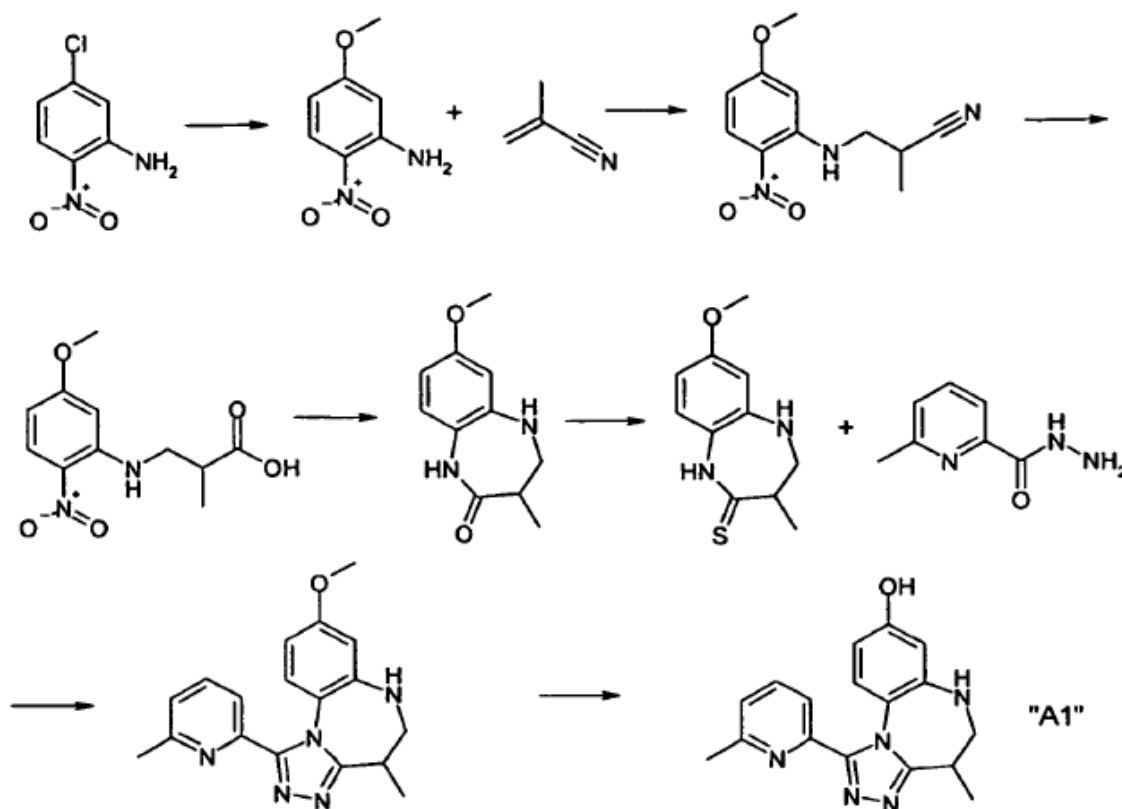
5 Eluyente A: agua + 0,1% TFA (ácido trifluoroacético),

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1

10 La preparación de (R,S)-8-hidroxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azuleno ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



1.1 Preparación de 5-metoxi-2-nitro-anilina

15 10 g de 5-cloro-2-nitro-anilina se disuelven en 100 ml de metanol y se mezclan con 32.3 g de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calienta durante 18 de horas bajo reflujo hasta la ebullición. Después de enfriar se concentra hasta el residuo, se adicionan 500 ml de agua y se aísla el producto crudo por medio de filtración. Después de secar se obtienen 9.15 g de 5-metoxi-2-nitro-anilina.

1.2 Preparación de ácido (R,S)-3-(5-metoxi-2-nitro-fenilamino)-2-metil-propiónico

20 9.15 g de 5-metoxi-2-nitro-anilina se disuelven en 60 ml de THF y se mezclan con 6.5 ml de 2-metacrilnitrilo y se adicionan 1.35 ml de una solución al 40% de hidróxido de benziltrimetilamonio en metanol. La mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 20 horas hasta la ebullición, y después de enfriarla se concentra hasta el residuo oleoso. El producto crudo se disuelve en 400 ml de metanol y 150 ml de agua y 150 ml de sosa cáustica al 32%. Se

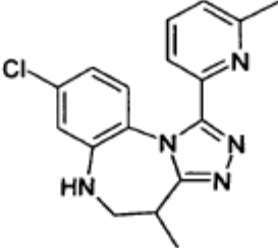
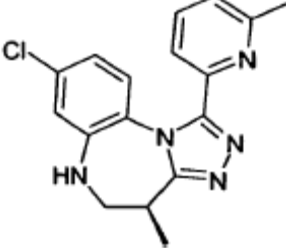
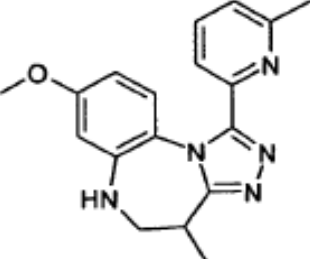
calienta durante 3 horas hasta ebullición, después de enfriar se concentra y se procesa. Se obtienen 8.9 g de ácido (R,S)-3-(5-metoxi-2-nitro-fenilamino)-2-metil-propiónico como producto crudo.

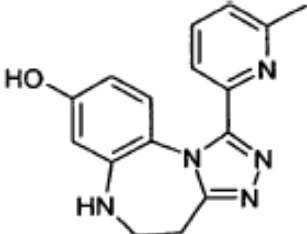
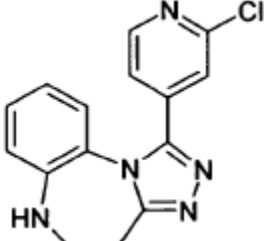
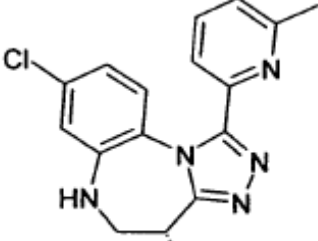
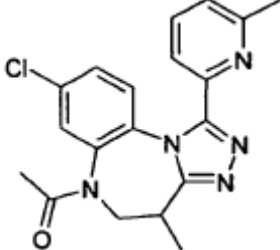
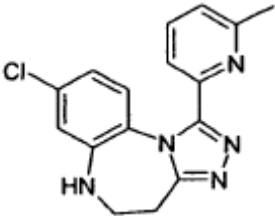
1.3 Preparación de (R,S)-8-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

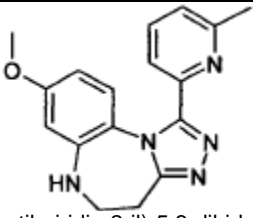
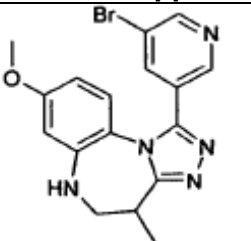
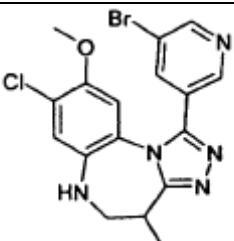
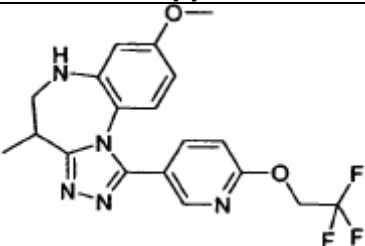
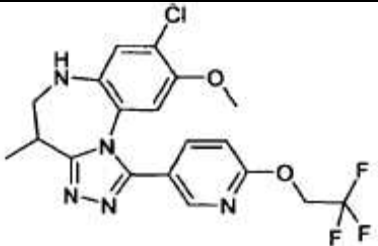
8.9 g del ácido (R,S)-3-(5-Metoxi-2-nitro-fenilamino)-2-metil-propiónico obtenido se disuelven respectivamente en 40 ml de agua y ácido acético, se mezclan con 8.4 g de cinc (pulverizado de modo grueso) y se calienta durante 18 horas hasta ebullición. Después de procesado acuoso se obtienen 2.35 g de (R,S)-7-metoxi-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, la cual sigue reaccionando sin purificación. Para este propósito, el producto crudo se disuelve en 25 ml de piridina, se adicionan 5.1 g de 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadidosfetano y se calienta durante 3 horas a 110°C. Después de enfriar se procesa de modo acuoso y el producto crudo se precipita adicionando éter dietílico. Después de secar se obtienen 2.34 g de (R,S)-7-metoxi-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-2-tiona. Esta se calienta junto con hidrazida de ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico en 5 ml de 1-butanol durante 17 horas a 110°C. Después de enfriar y procesar de modo acuoso, el producto crudo oleoso se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtienen 78 mg de (R,S)-8-metoxi-4-metil-1-(6-metilpiridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

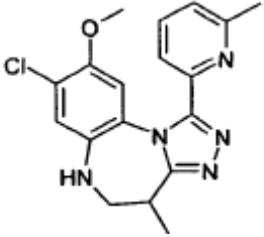
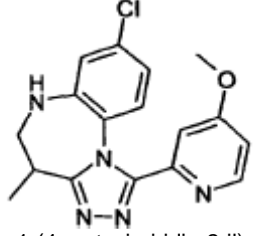
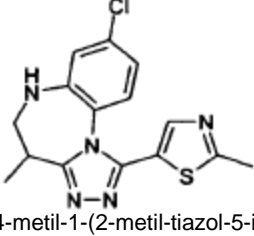
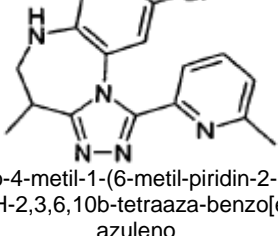
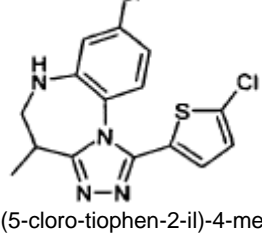
1.4 60 mg de (R,S)-8-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno se disuelve en 2.5 ml de diclorometano y se adicionan a gotas 162 ml de tribromuro de boro. Después de 6 horas a temperatura ambiente se concentró hasta secar y el producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtiene 40 mg de "A1".

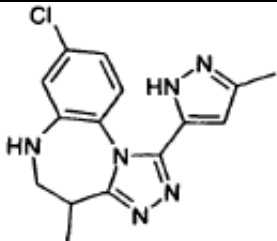
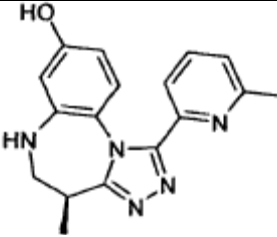
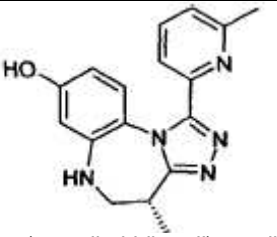
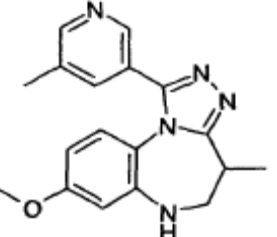
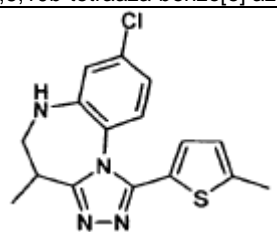
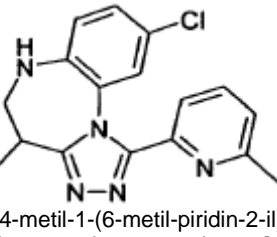
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga

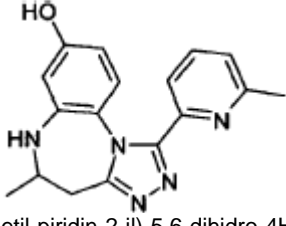
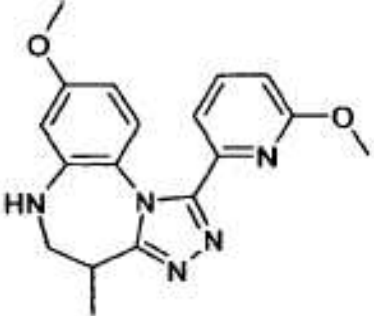
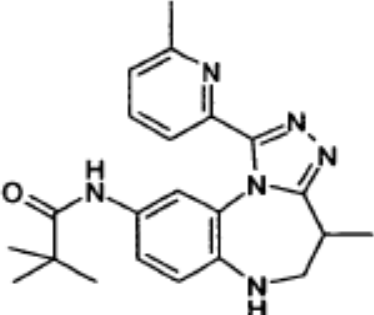
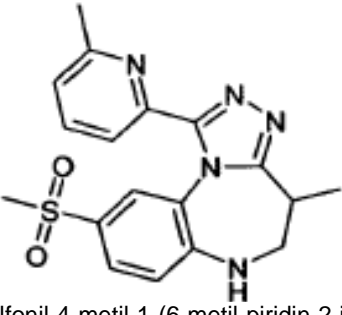
Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A3"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	¹ H-NMR (250MHz, d ₆ -DMSO): δ 1.40 (d, 3H, J = 6.4 Hz, CH ₃), 2.27 (s, 3H, CH ₃), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J = 5 Hz, NH), 6.65-6.79 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H)
"A4"	 <p>(+)-(S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A5"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

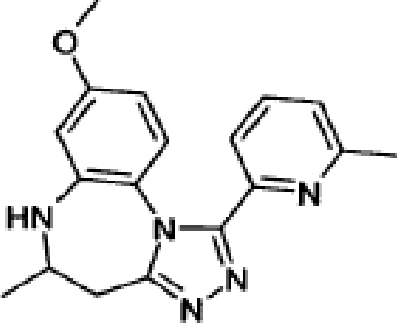
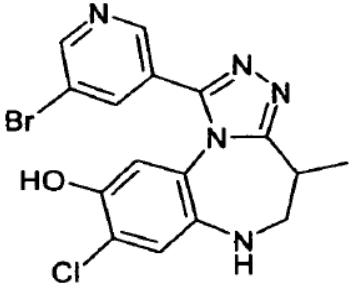
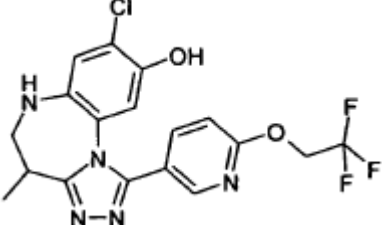
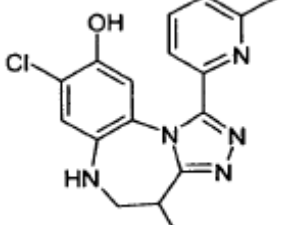
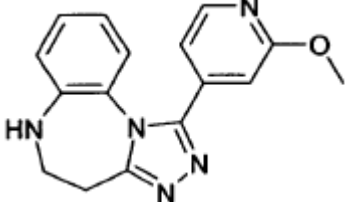
Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A7"	 <p>1-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>	
"A13"	 <p>1-(2-Cloro-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A15"	 <p>(-)-(R)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A17"	 <p>(R,S)-1-[8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-etanona</p>	
"A24"	 <p>8-Cloro-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

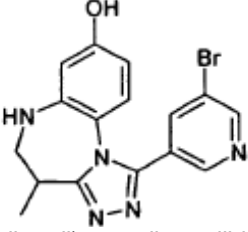
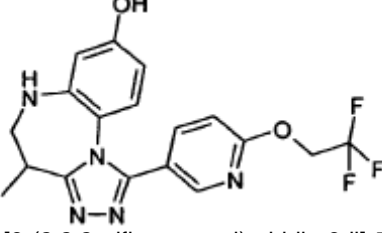
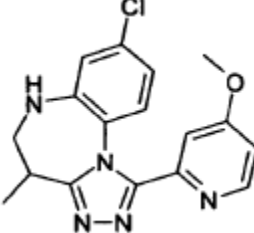
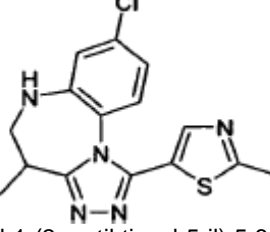
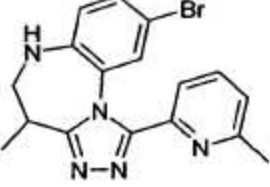
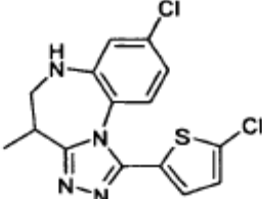
Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A26"	 <p data-bbox="384 584 954 636">8-Metoxi-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A50"	 <p data-bbox="411 875 922 954">(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A51"	 <p data-bbox="395 1193 944 1281">(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-9-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A52"	 <p data-bbox="389 1525 951 1608">(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A53"	 <p data-bbox="411 1852 928 1933">(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

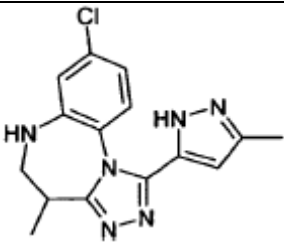
Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A54"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A57"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A58"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A59"	 <p>(R,S)-9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A62"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(5-cloro-tiopen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A63"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno</p>	
"A67"	 <p>(S)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-8-ol</p>	
"A68"	 <p>(R)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-8-ol</p>	
"A69"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>	
"A71"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>	
"A76"	 <p>(R,S)-9-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]</p>	

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
	azuleno bistrifluoro acetato	
"A78"	 <p data-bbox="391 712 949 768">5-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>	
"A79"	 <p data-bbox="391 1093 949 1171">8-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A80"	 <p data-bbox="391 1496 949 1574">2,2-Dimetil-N-[4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-il]-propionamida</p>	
"A81"	 <p data-bbox="391 1877 917 1957">9-Metansulfonil-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A82"	 <p>8-Metoxi-5-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A83"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>	
"A84"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>	
"A85"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>	
"A86"	 <p>1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A90"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>	
"A91"	 <p>4-Metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>	
"A93"	 <p>8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A94"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A95"	 <p>9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	
"A98"	 <p>8-Cloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>	

Compuesto No.	Estructura / nombre	Datos Analíticos
"A99"	 <p data-bbox="384 616 952 665">8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>	

Los siguientes ejemplos hace referencian a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la invención y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

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

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera habitual para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

- 25 **Ejemplo G: Cápsulas**

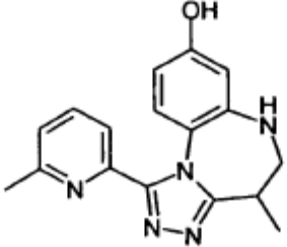
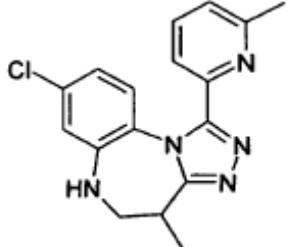
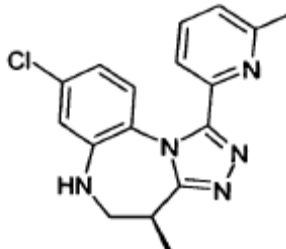
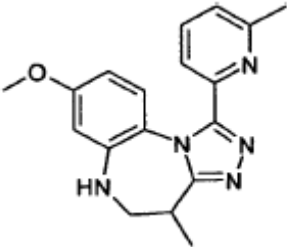
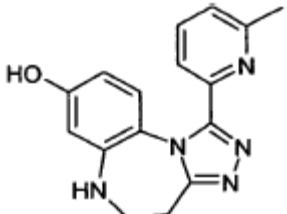
Se ponen 2 kg de principio activo de la invención de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

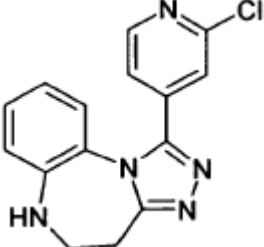
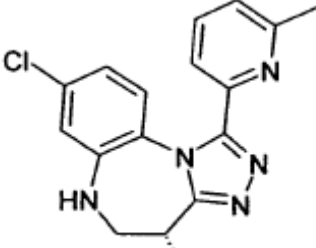
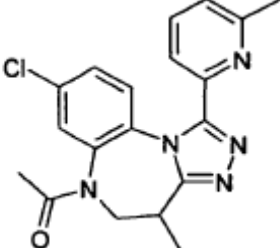
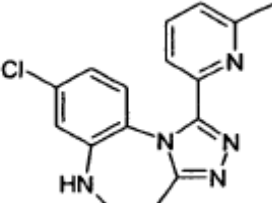
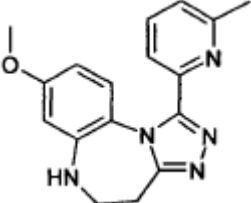
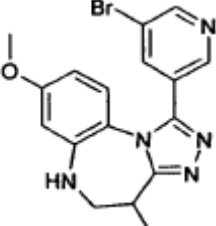
Ejemplo H: Ampollas

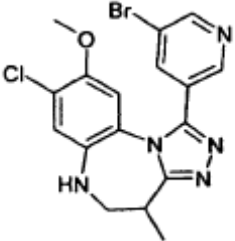
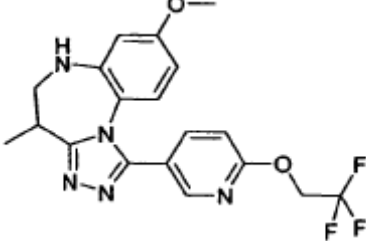
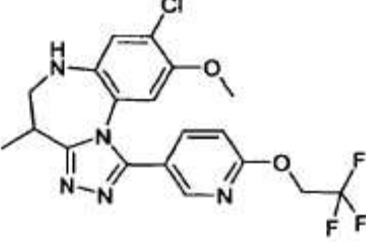
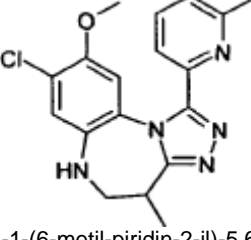

- 30 Una solución de 1 kg de principio activo de la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

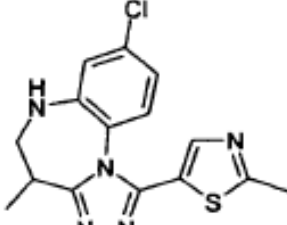
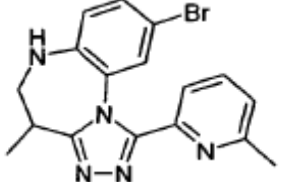
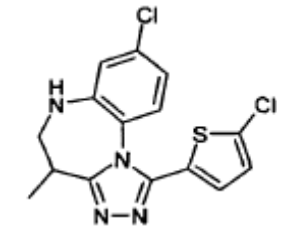
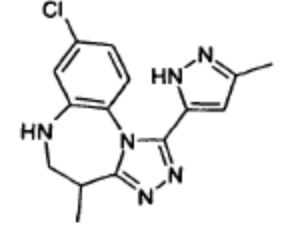
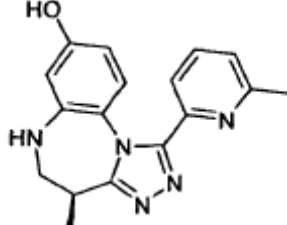
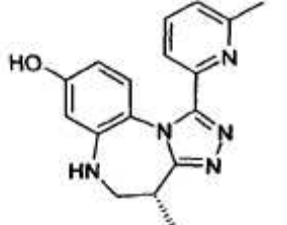
REIVINDICACIONES

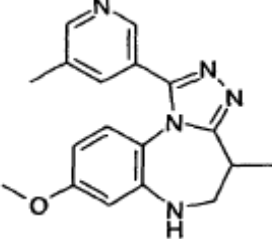
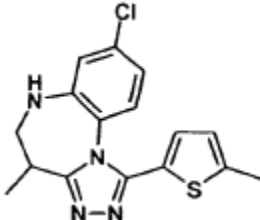
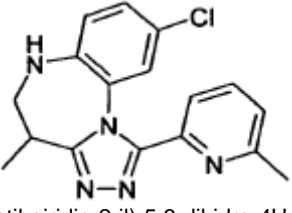
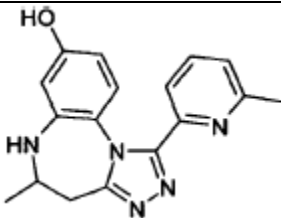
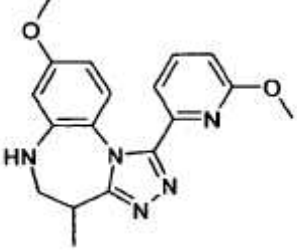
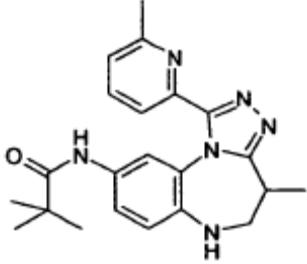
1. Compuestos seleccionados del grupo

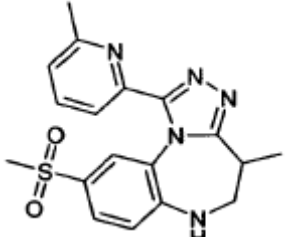
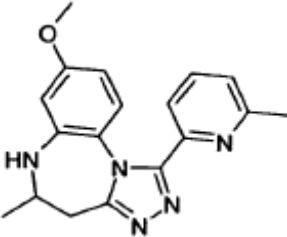
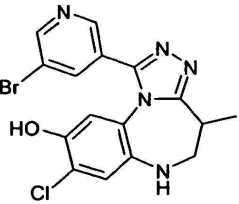
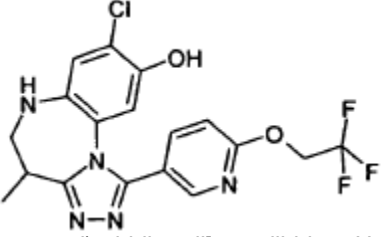
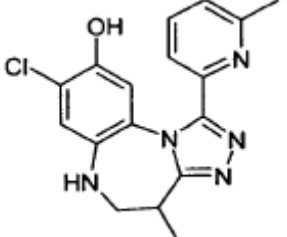
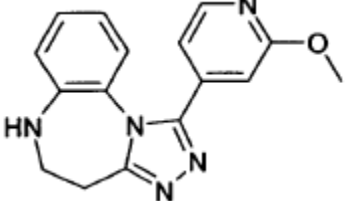
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	 <p>(R, S)-8-Hidroxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A3"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A4"	 <p>(+)-(S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A5"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A7"	 <p>1-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>

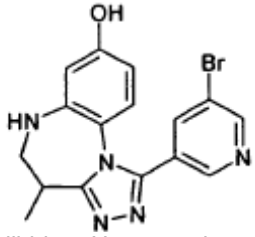
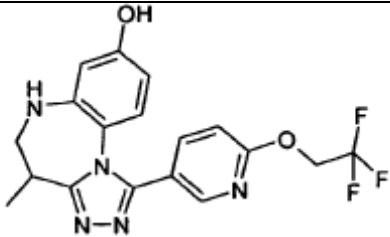
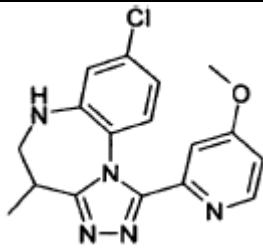
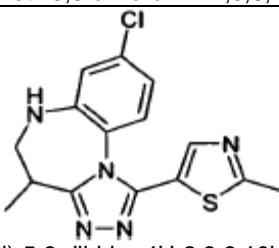
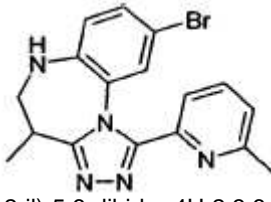
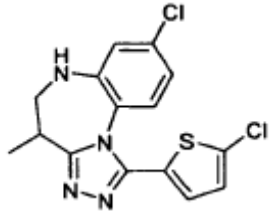
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A13"	 <p>1-(2-Chloro-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2, 3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A15"	 <p>(-)-(R)-8-Chloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A17"	 <p>(R,S)-1-[8-Chloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azulen-6-il]-etanona</p>
"A24"	 <p>8-Chloro-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A26"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A50"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

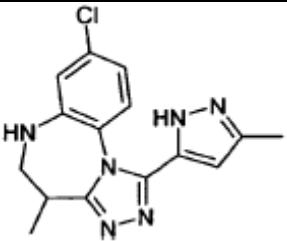
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A51"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-9-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A52"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A53"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A54"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A57"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A58"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A59"	 <p>(R,S)-9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A62"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(5-cloro-tiophen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A63"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno</p>
"A67"	 <p>(S)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A68"	 <p>(R)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A69"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A71"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A76"	 <p>(R,S)-9-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno bistrifluoro acetato</p>
"A78"	 <p>5-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A79"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A80"	 <p>2,2-Dimetil-N-[4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno-9-il]-propionamida</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A81"	 <p>9-Metansulfonil-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A82"	 <p>8-Metoxi-5-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A83"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A84"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluor-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A85"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A86"	 <p>1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

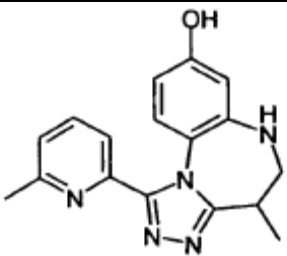
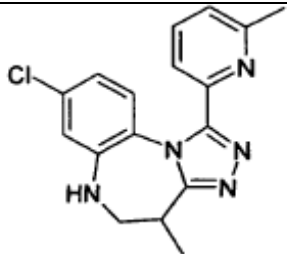
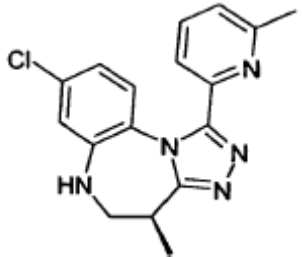
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A90"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A91"	 <p>4-Metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A93"	 <p>8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A94"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A95"	 <p>9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A98"	 <p>8-Cloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

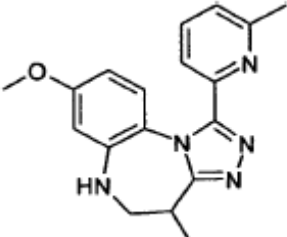
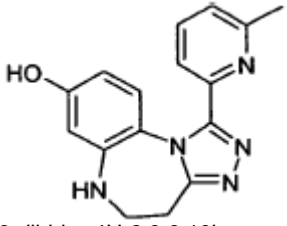
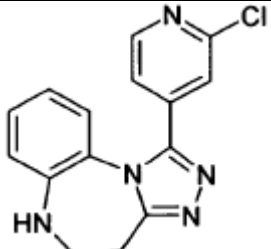
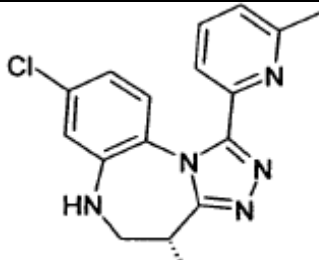
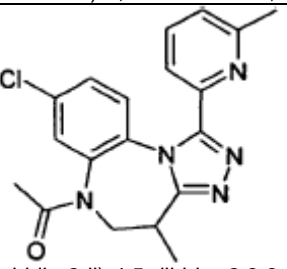
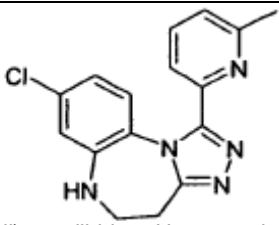
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A99"	 <p data-bbox="411 616 1412 638">8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

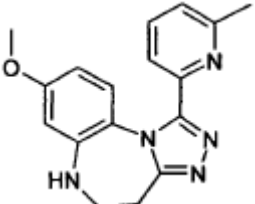
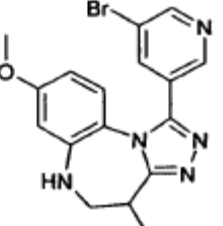
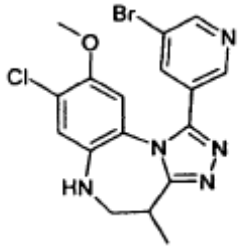
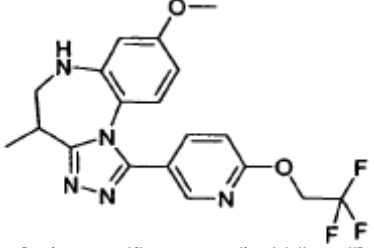
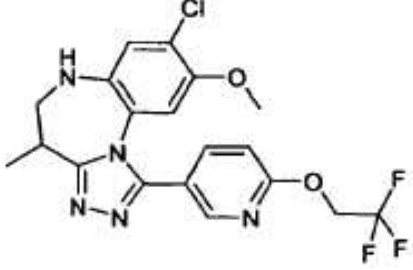
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

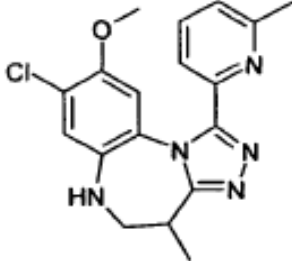
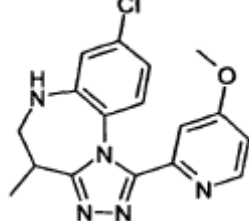
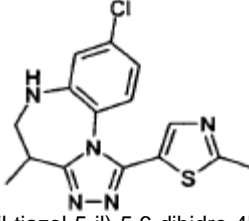
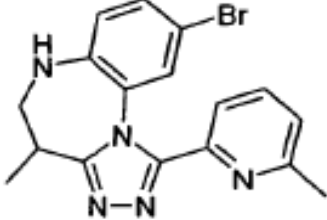
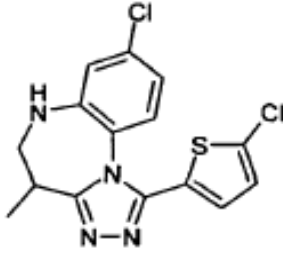
5 2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

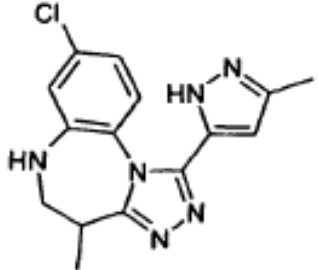
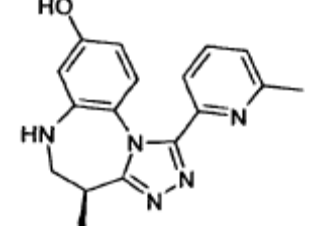
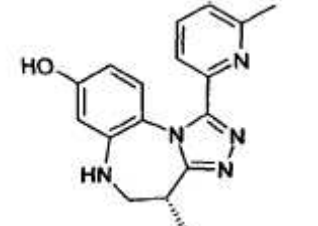
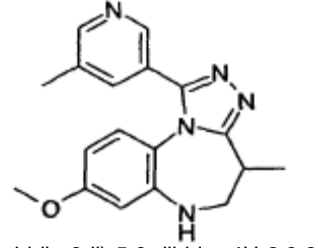
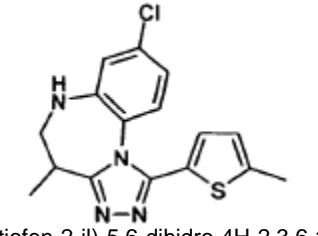
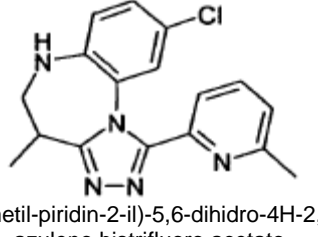
3. Uso de compuestos seleccionados del grupo

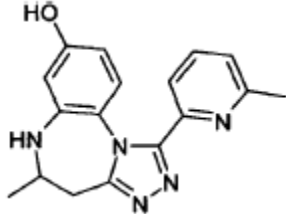
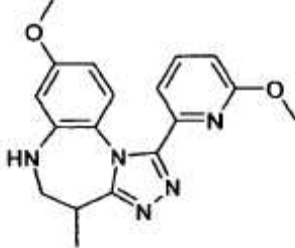
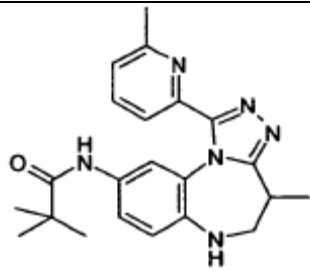
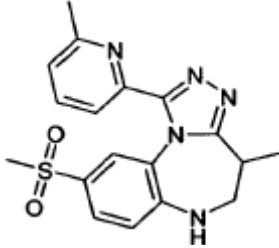
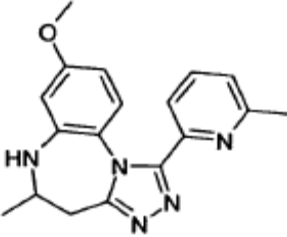
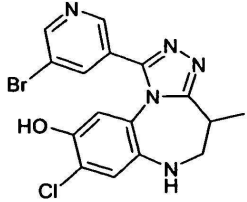
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A1"	 <p data-bbox="459 1332 1372 1379">(R, S)-8-Hidroxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A3"	 <p data-bbox="475 1639 1356 1686">(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A4"	 <p data-bbox="470 1946 1364 1995">(+)-(S)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>

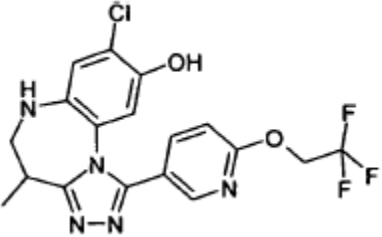
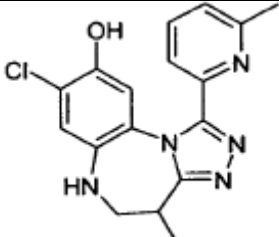
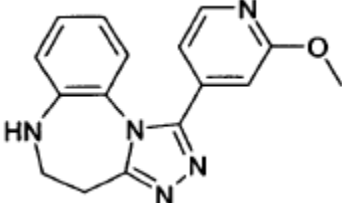
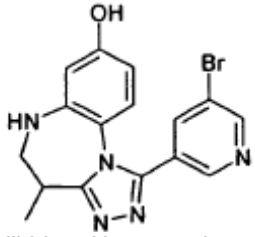
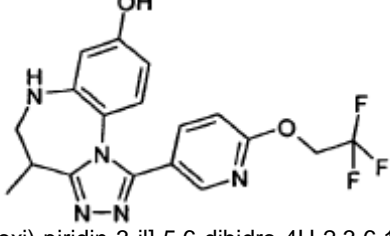
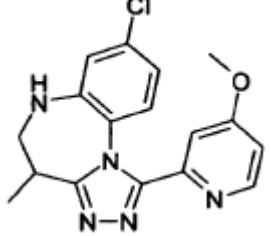
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A5"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A7"	 <p>1-(6-Metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A13"	 <p>1-(2-Cloro-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A15"	 <p>(-)-(R)-8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A17"	 <p>(R,S)-1-[8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-etanona</p>
"A24"	 <p>8-Cloro-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

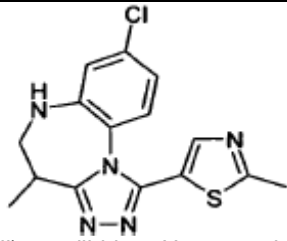
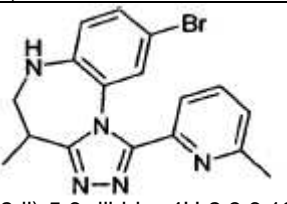
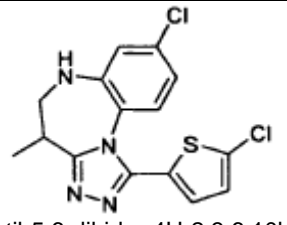
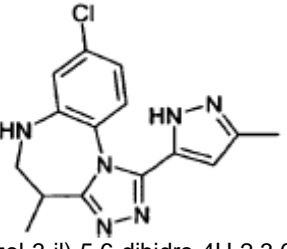
Compuesto No.	Estructura / nombre
"A26"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A50"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A51"	 <p>(R,S)-1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-9-metoxi-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A52"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A53"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A54"	 <p>(R,S)-8-Cloro-9-metoxi-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A57"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A58"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A59"	 <p>(R,S)-9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A62"	 <p>(R,S)-8-Cloro-1-(5-cloro-tiopen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A63"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno</p>
"A67"	 <p>(S)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A68"	 <p>(R)-4-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A69"	 <p>(R,S)-8-Metoxi-4-metil-1-(5-metil-piridin-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A71"	 <p>(R,S)-8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-tiofen-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno</p>
"A76"	 <p>(R,S)-9-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno bistrifluoro acetato</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A78"	 <p>5-Metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A79"	 <p>8-Metoxi-1-(6-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A80"	 <p>2,2-Dimetil-N-[4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-il]-propionamida</p>
"A81"	 <p>9-Metansulfonil-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A82"	 <p>8-Metoxi-5-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A83"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-8-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A84"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A85"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-9-ol</p>
"A86"	 <p>1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A90"	 <p>1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A91"	 <p>4-Metil-1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-8-ol</p>
"A93"	 <p>8-Cloro-1-(4-metoxi-piridin-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

Compuesto No.	Estructura / nombre
"A94"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(2-metil-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A95"	 <p>9-Bromo-4-metil-1-(6-metil-piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A98"	 <p>8-Cloro-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>
"A99"	 <p>8-Cloro-4-metil-1-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno</p>

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones para la preparación de un medicamento para tratar y/o combatir cáncer, crecimiento de tumor, crecimiento de metástasis, fibrosis, restenosis, infección con VIH, Alzheimer, aterosclerosis, y/o para promover la cicatrización de heridas.

5

4. Uso según la reivindicación 3, donde el tumor se selecciona del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon, carcinoma de mama, tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica.

10

5. Uso de compuestos según la reivindicación 3 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para tratar tumores sólidos, en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 3 en combinación con un compuesto del grupo de 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de proteasa de VIH, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.

15

6. Uso de compuestos según la reivindicación 3 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para tratar tumores sólidos, en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 3 en combinación con radioterapia y un

20

ES 2 400 728 T3

compuesto del grupo de 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de prenil-proteína-transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de proteasa de VIH, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.