

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 936**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4365** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2008 E 08802398 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2197886**

54 Título: **5-Ciano-tienopiridinas para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

**16.10.2007 DE 102007049451**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOELZEMANN, GUENTER;  
GRAEDLER, ULRICH;  
GREINER, HARTMUT;  
AMENDT, CHRISTIANE;  
MUSIL, DJORDJE y  
HILLERTZ, PER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 401 936 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

5-Ciano-tienopiridinas para el tratamiento de tumores

Antecedentes de la invención

5 Es objeto fundamental de la presente invención descubrir nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden utilizarse para producir medicamentos.

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 señalizaciones de quinasas, principalmente las quinasas del 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.

10 El factor de crecimiento transformante beta (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 embrionario, 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 mesenquimáticas; mientras que TGF-beta 1 se encuentra en células mesenquimáticas y epiteliales. TGF-beta se sintetiza como preproteína y se libera en forma inactiva a la matriz extracelular (Derynck (1985) Nature 316: 701-705; Bottinger (1996) PNAS 93: 5877-5882). Junto a la pro-región escindida que también se denomina Péptido asociado a la latencia (LAP por Latency Associated Peptide) y permanece asociada con la región madura, una de las 4 isoformas de las proteínas de enlazamiento de TGF-beta latentes (LTBP 1-4) también 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 aun 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 activado por ligando 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 endogлина, y este último se expresa solo en células endoteliales (Gougos (1990) J Biol Chem 264: 8361-8364, Loepts-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 señalización 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 dominio de serina/treonina-quinasa que es responsable por la transmisión de señalización. El 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 señalización. El dominio 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 señalización intracelular, las proteínas SMAD y de esta manera inicia una transmisión de señalización intracelular (resumen en Derynck (1997) Biochim Biophys Acta 1333: F105-F150).

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- $\beta$  (SMAD1, 2, 3, 5, 8); (2) co-SMADs que se asocian con los R-Smads durante la cascada de señalización (SMAD4); y (3) SMADs inhibidores (SMAD6, 7), los cuales inhiben la actividad de las proteínas de SMAD arriba mencionadas. De los diferentes R-SMADs, SMAD2 y SMAD3 son los mediadores de señalización específicos de TGF-beta. En la cascada de señalización 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 (resumen en Itoh (2000) Eur J Biochem 267: 6954-6967; Shi (2003) Cell 113: 685-700).

El espectro de las funciones de TGF-beta es de una 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: la apoptosis, la 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-mesenquimática 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-regeneración y en el mantenimiento

del estado no diferenciado de las células madre (Mishra (2005) Science 310: 68-71). Además, TGF-beta también participa en funciones importantes de 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, resumen 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 mesenquimático (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 la 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 extracelular y de inhibidores de las metaloproteasas (Roberts (1990) Ann NY Acad Sci 580: 225-232; Igotz (1986) J Biol Chem 261: 4337-4345; Overall (1989) J Biol Chem 264: 1860-1869; Edwards (1987) EMBO J 6: 1899-1904).

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 (resumen 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 quimiotaxis de células inflamatorias, la síntesis de matriz extracelular y la regulación de la proliferación, diferenciación y expresión génica de todos los tipos de célula involucrados 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 señalización 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), clave para el desarrollo de la fibrosis hepática, 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 señalización 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 (resumen 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 tumoral se basa principalmente en la capacidad de TGF-beta 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 tumorales. Esto puede atribuirse al hecho de que la mayoría de tumores epiteliales desarrollan una resistencia frente a la acción inhibitoria de crecimiento de TGF-beta y simultáneamente TGF-beta apoya el crecimiento de las células cancerosas mediante otros mecanismos. A estos mecanismos pertenece la promoción de la angiogénesis, la acción inmunosupresora que mantiene indemnes a las 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 mesenquimático invasivo (en inglés: Epitheliale Mesenchymale Transition = EMT). El papel importante que desempeña el TGF-beta en la promoción del crecimiento canceroso y que también es demostrado por las investigaciones que muestran una correlación entre una fuerte expresión de TGF-beta y un mal pronóstico para la patología. 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 arriba descritas del TGF-beta, se propone la inhibición de la vía de señalización 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 realidad la interrupción de la vía de señalización 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 desarrollarían 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 un crecimiento reducido tumoral 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).

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 incremento de enlaces a las células o a la matriz extracelular en el foco de la enfermedad. De esta manera, en cada caso "actividad incrementada" se refiere a un estado cualquiera en el que la actividad biológica de TGF-β es 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 señalización 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 desregulada 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 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 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 pacientes con tumores agresivos de mama y cerebro (Arteaga, et al. (1993) *J. Clin. Invest.* 92: 2569-2576). El curso de la infección por 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.

Los efectos a largo plazo sobre la acumulación en la matriz extracelular fueron presentados como resumen (Rocco y Ziyadeh (1991) en *Contemporary Issues in Nephrology* v.23, Hormones, autocooids and the kidney, editor Jay Stein, Churchill Livingstone, 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 composición de la matriz extracelular del mesangio y de la membrana glomerular, no es sorprendente que TGF-β1 tenga efectos a largo plazo 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 glomeruloesclerosis 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 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 con TGF-β1 (Border, et al. (1992) *Nature* 360: 361-363).

Un exceso de TGF-β1 conduce a la formación de tejido de cicatriz dérmica. La neutralización con 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 de colágeno en el tejido de la cicatriz.

- Después de una angioplastia con balón, TGF- $\beta$ 1 puede ser un factor en el engrosamiento 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. El diámetro de la arteria con restenosis puede verse reducido por este engrosamiento en un 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- $\beta$ 1, la expresión génica de TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 1 no era tan abundante como aquella que se indujo con PDGF-BB, aunque la matriz extracelular en los transfectantes de TGF- $\beta$ 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- $\beta$ 1 producido por el tumor puede ser perjudicial. Las células cancerosas de prostata MATLyLu en la rata (Steiner y Barrack (1992) Mol. Endocrinol 6: 15-25) y las células cancerosas de mama de MCF-7 en el ser humano (Arteaga, et al. (1993) Cell Growth and Differ. 4: 193-201) fueron más tumorigénicas y metastáticas después de la transfección con un vector que expresó el TGF- $\beta$ 1 de ratón. TGF- $\beta$ 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- $\beta$  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- $\beta$ 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- $\beta$ 1 inhiben el crecimiento de células cancerosas 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- $\beta$ 1 latente, también mostraron actividad NK disminuida y crecimiento tumoral incrementado en ratones desnudos (Wallick, et al. (1990) J. Exp. Med. 172: 177-1784). De este modo, el TGF- $\beta$  secretado por tumores de mama puede causar una inmunosupresión endocrina. Concentraciones de plasma altas de TGF- $\beta$ 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- $\beta$  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- $\beta$ 1 para identificar pacientes de riesgo, y que 2) una reducción de TGF- $\beta$ 1 puede disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos tratamientos usuales para pacientes con cáncer de mama.
- Muchas células malignas secretan el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), un inmunosupresor potente, lo cual sugiere que la producción de TGF- $\beta$  puede representar un mecanismo de escape tumoral significativo previo a la inmuno-vigilancia del huésped. El establecimiento de una sub-población de leucocitos con vía de señalización de TGF- $\beta$  interrumpida en el huésped que porta el tumor ofrece una potente medida para la inmunoterapia de cáncer. Un modelo animal transgénico con vía de señalización de TGF- $\beta$  interrumpida en las células T puede erradicar un tumor de linfoma que sobre-expresa TGF- $\beta$  normalmente letal, EL4 (Gorelik y Flavell, (2001) Nature Medicine 7(10): 1118-1122). La infra-regulación de la secreción de TGF- $\beta$  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- $\beta$  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 modificado hecho tolerante. Los efectos inmunosupresores de TGF- $\beta$  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- $\beta$  fue capaz de revertir el efecto en el cultivo lo cual indica que los inhibidores de señalización de TGF- $\beta$  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- $\beta$ 1 puede actuar como un potente supresor tumoral 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- $\beta$  en paralelo a la aparición de TGF- $\beta$  biológicamente activo en el microentorno. El papel doble de supresión tumoral y de promoción tumoral de TGF- $\beta$  fue mostrado de la manera más clara en un sistema transgénico que sobre-expresa TGF- $\beta$  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- $\beta$ 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- $\beta$  por cáncer en el ser humano ocurre como un evento relativamente tardío durante el progreso del tumor. Además, este TGF- $\beta$  asociado al tumor favorece a las células tumorales con una ventaja selectiva y promueve la progresión del tumor. Los efectos de TGF- $\beta$  en interacciones célula-célula y célula-estroma conduce a una tendencia mayor para la invasión y la metástasis. TGF- $\beta$  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- $\beta$  inhibe la producción de angiostatina. Las modalidades de terapia de cáncer, como la radioterapia y la quimioterapia, inducen la producción de TGF- $\beta$  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- $\beta$ . De este modo, estos tratamientos anticancerosos 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 la señalización mediada por TGF- $\beta$ , podrían ser una estrategia de terapia muy eficiente. Se ha mostrado que la resistencia de las células tumorales frente a TGF- $\beta$  hace ineficaz una gran parte de los efectos citotóxicos de la radioterapia y la quimioterapia, y la activación dependiente de tratamiento de TGF- $\beta$  en estroma puede ser incluso dañina puesto que hace más inductivo el microentorno 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 la señalización de TGF- $\beta$  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- $\beta$ , inhibiendo TGF- $\beta$  en un paciente que lo necesitara, administrando al paciente el o los compuestos. TGF- $\beta$  también es adecuado contra la aterosclerosis (T.A. McCaffrey: TGF- $\beta$ s and TGF- $\beta$  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- $\beta$  in Alzheimer's Disease Microvascular Injury: Lessons from Transgenic Mice: Neurochemistry International 2001, 39, 393-400).

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que una buena compatibilidad. Principalmente muestran propiedades inhibitorias de la quinasa del receptor I de TGF $\beta$ .

Los compuestos de la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que es demostrada fácilmente en ensayos basados en enzimas, por ejemplo ensayos como los aquí descritos. En ensayos de este tipo basados en enzimas, los compuestos de la invención muestran y producen preferiblemente un efecto inhibitor que habitualmente se documenta mediante valores de IC<sub>50</sub> en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar.

Tal como se discute en la presente invención, estas vías de señalización son relevantes para diferentes patologías. De conformidad con ello, 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, preferible como inhibidores de las vías de señalización descritas en la presente. Por esto, son objeto más preferentes de la invención los compuestos de acuerdo a la invención que actúan como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la vía de señalización de TGF $\beta$ .

Otro objeto de la presente invención consiste en el uso de uno o más compuestos según la invención en el tratamiento y/o la prevención preferiblemente de las patologías descritas en la invención que son causadas, mediadas y/o propagadas por una actividad incrementada de TGF $\beta$ .

Por ello, 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 necesite 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 celular 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 celular, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para

una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego 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.

5 El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente el 50% de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células no deseables en el organismo.

10 Para identificar una vía de transferencia de señalizaciones y para detectar las interacciones entre las diferentes vías de transferencia de señalizaciones, 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 señalizaciones pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señalización (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 señalizaciones dependientes de quinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

15 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 la 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).

20 Para identificar los inhibidores de quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. 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  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o solamente es detectable una señal mínima. 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).

25 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

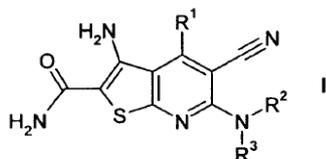
35 Las 5-ciano-tienopiridinas que se encuentran sustituidas en la posición 4 son conocidas a partir de WO 2006/125531 A2.

WO 2005/034950 A1 describe otras 5-ciano-tienopiridinas que actúan como inhibidores de la HSP90 (Heat Shock Protein 90 o proteína de choque térmico).

WO 2005/058315 A1 describe el uso de 5-cianotienopiridinas para tratar la hepatitis B.

#### Resumen de la invención

40 La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



donde

R<sup>1</sup> significa Het

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, AlkNH<sub>2</sub>, AlkNHA, AlkNAA', AlkNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, AlkOH, AlkOA, AlkCic, AlkCicAlkOH, AlkCicAlkOA, AlkCicAlkCOOA, AlkCicAlkCOOH, AlkHet<sup>1</sup>, AlkOAlkOH, AlkOAlkOA, AlkOAlkNH<sub>2</sub>, AlkOAlkNHA, AlkOAlkNAA', AlkCHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, AlkO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o AlkAr, en cuyo caso uno de los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> ≠ H,

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser una cadena de alquileo con 1 a 6 átomos de C, donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N y/o de O y/o donde 1 a 6 átomos de H pueden estar reemplazados por A, OH, OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>A y/o Hal,

Alk significa alquileo con 1 a 6 átomos de C, donde 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

10 Cic significa cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, donde 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados por A, Hal, OH y/o OA,

Het significa benzofuranilo que puede estar mono- o bisustituido por A,

Het<sup>1</sup> significa un heterociclo monocíclico saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

15 Ar significa fenilo que está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA y/o SO<sub>2</sub>NAA',

A, A' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados con F, Cl y/o Br,

Hal significa F, Cl, Br o I,

20 m significa 1, 2, 3, 4,

n significa 0, 1, 2, 3, 4,

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

25 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 solventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

30 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).

35 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 como consecuencia lo siguiente:

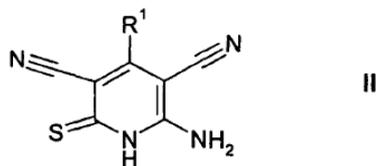
mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

40 La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

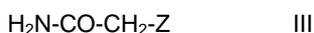
También son objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la invención, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, así como de sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

- 5 a) para la preparación de un compuesto de la fórmula I donde  $R^2, R^3 = H$ , se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

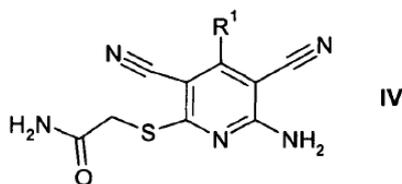


donde  $R^1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, reacciona con un compuesto de la fórmula III



donde

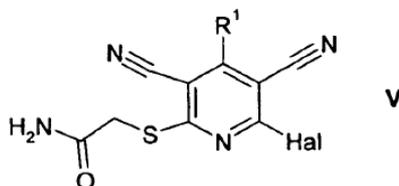
- 10 Z significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente para ser reactivo, para producir un compuesto de la fórmula IV



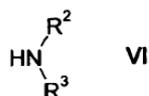
donde  $R^1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

- 15 y el compuesto obtenido de la fórmula IV después se convierte en un ciclo para producir el compuesto de la fórmula I, o

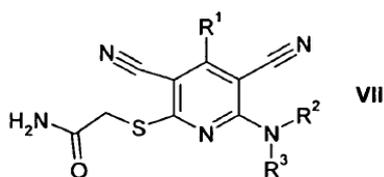
b) para la preparación del compuesto de la fórmula 1, donde al menos uno de los dos residuos  $R^2, R^3 \neq H$ , en un compuesto de la fórmula IV se intercambia el grupo amino libre por Hal, en cuyo caso se obtiene un compuesto de la fórmula V



- 20 donde  $R^1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1, el compuesto de la fórmula V reacciona con un compuesto de la fórmula VI



donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, aunque al menos uno de los dos residuos  $R^2, R^3 \neq H$ , para producir un compuesto de la fórmula VII



donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 1, aunque al menos uno de los dos residuos  $R^2$ ,  $R^3 \neq H$ , y el compuesto obtenido de la fórmula VII después se convierte en un ciclo para producir el compuesto de la fórmula I,

5 y/o

c) una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

También son objeto de la invención los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, las cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

10 Los compuestos de la fórmula I de la invención también pueden presentarse en formas tautoméricas. La fórmula I comprende todas estas formas tautoméricas.

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:

15

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.

20 La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

También son objeto de la invención las 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 preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

25 Para todos los residuos que se presentan varias veces, se aplica que sus significados son independientes entre sí. Previa y posteriormente, los residuos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, si no se indica algo diferente de manera expresa.

30 A A' significan independientemente entre sí alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa de manera particularmente preferida metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2, 2-trimetilpropilo.

35 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo, además también fluorometilo, difluorometilo o bromometilo.

Cic es, independientemente de otras sustituciones, cicloalquilo y significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, principalmente ciclopropilo y ciclobutilo.

40 Alk significa alquileno de  $C_1-C_{10}$ , preferentemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno o decileno, isopropileno, isobutileno, sec.-butileno, 1-, 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno. Se prefiere alquileno de  $C_1-C_6$ , de manera particularmente preferida metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

- Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietil-sulfonamido)fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-diflúor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 10 Ar significa preferentemente fenilo no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA y/o SO<sub>2</sub>NAA'. Particularmente se prefiere que Ar sea fenilo, el cual está mono-sustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA o SO<sub>2</sub>NAA'.
- Het significa, a pesar de otras sustituciones, benzofuran-3-, 4-, 5- o 6-ilo.
- Het<sup>1</sup> significa preferentemente un heterociclo monocíclico, saturado o aromático, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo).
- 15 En otra forma de realización Het<sup>1</sup> significa de manera particularmente preferida piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, furano, tetrahidropirano, piridina, pirrol, indol, indazol, isoxazol o imidazol, sin sustituir o mono- o bisustituidos con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo), en cuyo caso A significa preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o trifluorometilo, Hal significa preferentemente F, Cl o Br, OA significa preferentemente metoxi, etoxi o propoxi y en SO<sub>2</sub>A, A está contenido preferiblemente como metilo, etilo, propilo o butilo.
- 20 De manera muy particularmente preferida significa piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, furano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, indazol, isoxazol o imidazol sin sustituir o mono- o bisustituidos con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo), en cuyo caso A significa preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o trifluorometilo, Hal significa preferentemente F o Cl, OA significa preferentemente metoxi, etoxi o propoxi y en SO<sub>2</sub>A, A está contenido preferiblemente como metilo, etilo, propilo o butilo.
- 25 Ar significa fenilo, que está monosustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA o SO<sub>2</sub>NAA', en cuyo caso particularmente se prefiere SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.
- 30 De conformidad con esto, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lm, las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, aunque en donde
- 35 en la R<sup>2</sup> significa H, A, AlkNH<sub>2</sub>, AlkNHA, AlkNAA', AlkNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, AlkOH, AlkOA, AlkCic, AlkCicAlkOH, AlkCicAlkOA, AlkCicAlkCOOA, AlkCicAlkCOOH, AlkHet<sup>1</sup>, AlkOAlkOH, AlkOAlkOA, AlkOAlkNH<sub>2</sub>, AlkOAlkNHA, AlkOAlkNAA', AlkCHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, AlkO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o AlkAr  
y
- 40 R<sup>3</sup> significa H;
- en lb R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser una cadena de alquileo con 1 a 5 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> no adyacente puede estar reemplazado por un átomo de N o de O y/o donde 1 o 2 átomos de H pueden estar reemplazados por A, OH, OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, y/o SO<sub>2</sub>A,
- en lc Alk significa metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- 45 en ld Cic significa ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, que puede estar sin sustituir o monosustituido con OH u OA;
- en lg Het significa benzofuranilo que puede estar mono- o bisustituido con A;
- en lh Het<sup>1</sup> significa un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido con A, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo) o

## ES 2 401 936 T3

- en li Het<sup>1</sup> significa un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A y/o =O (oxígeno de carbonilo);
- en lj Het<sup>1</sup> significa piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, imidazolilo, el cual puede estar sin sustituir o mono- o bisustituido con A, y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 5 en lk Ar significa fenilo que está monosustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA o SO<sub>2</sub>NAA';
- en ll A, A' significan alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados con F y/o Cl,
- en lm R<sup>1</sup> significa Het
- 10 R<sup>2</sup> significa H, A, AlkNH<sub>2</sub>, AlkNHA, AlkNAA', AlkNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, AlkOH, AlkOA, AlkCic, AlkCicAlkOH, AlkCicAlkOA, AlkCicAlkCOOA, AlkCicAlkCOOH, AlkHet<sup>1</sup>, AlkOAlkOH, AlkOAlkOA, AlkOAlkNH<sub>2</sub>, AlkOAlkNHA, AlkOAlkNAA', AlkCHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, AlkO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o AlkAr,
- R<sup>3</sup> significa H,
- R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser una cadena de alquileo con 1 a 5 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> no adyacente puede estar reemplazado por un átomo de N o un átomo de O y/o donde 1 átomo de H puede estar reemplazado con A, OH, OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, o SO<sub>2</sub>A,
- 15 Alk significa metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,
- Cic significa ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, que pueden estar sin sustituir o monosustituido con OH,
- Het significa benzofuranilo que puede estar mono- o bisustituido con A,
- 20 Het<sup>1</sup> significa un heterociclo monocíclico saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- Ar significa fenilo que puede estar monosustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA o SO<sub>2</sub>NAA',
- A, A' significan alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados con F y/o Cl,
- 25 Hal significa F, Cl, Br o I,
- m significa 1, 2, 3, 4,
- n significa 0,1,2,3,4
- así como sus derivados, solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- 30 Los compuestos de la fórmula I 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-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-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.
- 35 Las sustancias de partida, si se desea, también pueden formarse in situ, de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente para producir los compuestos de la invención.
- Los compuestos de partida son generalmente conocidos. Pero si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I, donde  $R^2$  y  $R^3 = H$ , pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. Los compuestos de las fórmulas II y III son generalmente conocidos. Si no se conocen pueden prepararse según métodos conocidos per se.

5 En los compuestos de la fórmula III Z significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado para que sea reactivo, tal como alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi). Z significa de manera particularmente preferida Cl.

La reacción se efectuó de acuerdo con métodos que son conocidos para el experto en la materia.

10 La reacción se efectúa preferentemente en condiciones básicas. Como bases son adecuados preferentemente hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas como piperidina o dietanolamina.

15 La reacción se efectúa en un solvente inerte adecuado. Como solventes 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 (etilglicol 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 solventes mencionados. Como solvente particularmente se prefiere agua y/o tetrahidrofurano, por ejemplo.

20 Durante la reacción primero se forma un compuesto de la fórmula IV que después se convierte en ciclo para producir el compuesto de la fórmula I. el compuesto de la fórmula IV puede aislarse como producto intermedio y usarse, por ejemplo, como compuesto de partida para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde al menos uno de los dos residuos  $R^2$ ,  $R^3 \neq H$ .

El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-30^\circ$  y  $140^\circ$ , normalmente entre  $-10$  y  $130^\circ$ , principalmente entre aproximadamente  $30^\circ$  y aproximadamente  $125^\circ\text{C}$ .

30 Los compuestos de la fórmula I, donde al menos uno de los dos residuos  $R^2$ ,  $R^3 \neq H$ , pueden obtenerse preferentemente, en un compuesto de la fórmula IV, intercambiando primero el grupo amino libre por Hal, CSF CSF haciendo reaccionar el compuesto generado de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI para producir un compuesto de la fórmula VII y luego éste se convierte en un ciclo.

La reacción se efectúa preferentemente en solventes inertes como los descritos anteriormente; particularmente se prefieren acetona, acetonitrilo y/o etanol.

35 El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-30^\circ$  y  $140^\circ$ , normalmente entre  $-10$  y  $130^\circ$ , principalmente entre aproximadamente  $30^\circ$  y aproximadamente  $125^\circ\text{C}$ .

Sales farmacéuticas y otras formas

40 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 aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia 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 fórmula I también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, 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 aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, 5 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, yodohidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, 10 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 15 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 fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, 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'-dibenciletilendiamina (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, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con 25 agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 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 arriba mencionadas preferidas, 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 35 trometamina, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma 40 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, tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas.

Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la 45 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 tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, 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.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I 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 aceptable en farmacia 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.

Debido a su estructura molecular, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser quirales y, de conformidad con esto, pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos y de los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos puede usarse el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante acciones químicas o físicas conocidas por el experto en la materia, o incluso emplearse como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diaestereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Como agentes de resolución son apropiados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos apropiadamente N-protegidos (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una resolución cromatográfica de los enantiómeros por medio de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas de solventes, acuosas o alcohólicas, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

También es objeto de la invención el uso de compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento (preparación farmacéutica), principalmente por una vía no química. En este caso, pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o varios otros ingredientes activos.

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

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, 0,1 mg a 3 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 posológicas que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad posológica. Las formulaciones de unidad posológica preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, 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.

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.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; 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, en la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo puede combinarse, por ejemplo, con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia 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.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba 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.

Además, en caso de ser deseado o necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden 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. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, 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 mojándola 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 tabletas, 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 tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. 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 posológicas.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades posológicas, 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.

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

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos 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.

Los compuestos de la fórmula I así como las sales y solvatos 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 polihidroxietilaspártamida 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, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración 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 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.

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 solvente acuoso.

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

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

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración 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 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.

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

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

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores 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 tabletas estériles.

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

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico 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 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 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, 40 dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea 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 de la fórmula I. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el 45 tratamiento de los otros estados patológicos mencionados arriba.

Son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes y al menos otro principio activo medicamentoso.

50 También es objeto de la invención el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratar o combatir el cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento de la metástasis, en cuyo caso 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, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama, tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren los quimioterapéuticos, principalmente aquellos que inhiben la angiogénesis y de esta manera inhiben el crecimiento y la propagación de las células tumorales; en tal caso se prefieren los inhibidores de receptores de VEGF que contienen robozimas y antisentido (antisense) que se dirigen a receptores de VEGF, así como angiostatina y endostatina.

Ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen en general agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásicos se seleccionan preferentemente de las siguientes clases:

Antraciclina, medicamentos vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discomolida, pteridina, diinenos y podofilotoxinas.

En las clases mencionadas particularmente se prefieren, por ejemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexat, metopterina, diclorometotrexat, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracilo, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, cladribina, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosinarabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina como, por ejemplo, etoposida, etoposida fosfato o teniposida, melfalano, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo de discomolida, epotilona D, estramustina, carboplafina, cisplatina, oxaliplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalano, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecano, arabinosilo-citosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferona e interleucina.

Como otros principios activos se prefieren antibióticos. Los antibióticos preferidos se seleccionan del grupo de Dactinomicina, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de enzima. Los inhibidores de enzima preferidos se seleccionan del grupo de los inhibidores de histona-deacetilación (por ejemplo, ácido suberoanilida hidroxámico (suberoylanilide hidroxamic acid) [SAHA]) y de los inhibidores de la tirosinquinasa (por ejemplo ZD 1839 [Iressa]).

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la descarga de biopolímeros (por ejemplo ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear preferidos se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inhibidores de la exportación nuclear. Los inhibidores de la exportación nuclear impiden la descarga de biopolímeros (por ejemplo ARN) del núcleo celular. Los inhibidores de la exportación nuclear preferidos se seleccionan del grupo de calistatina, leptomicina B, ratjadona.

Como otros principios activos medicamentosos se prefieren inmunosupresores. Los inmunosupresores preferidos se seleccionan del grupo de rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

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 fórmula I y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

- Los compuestos de la invención así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente seres humanos, para preparar un medicamento para tratar y/o combatir cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento de metástasis, fibrosis, restenosis, infección con VIH, Alzheimer, aterosclerosis y/o promoción de curación de heridas.
- Por lo tanto, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para tratar y/o combatir cáncer, crecimiento tumoral, crecimiento de metástasis, fibrosis, restenosis, infección con VIH, Alzheimer, aterosclerosis y/o promoción de curación de heridas.
- Principalmente se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, y la enfermedad es un tumor sólido.
- 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.
- También es objeto de la invención el uso de compuestos según la reivindicación 1 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 con efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula I 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-proteintransferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otro inhibidor de angiogénesis.
- 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.
- 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 anticancerosos conocidos. Entre estos productos anticancerosos 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).
- Por lo tanto, también es objeto de la invención el uso de compuestos según la reivindicación 1 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 con efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y 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-proteintransferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otro inhibidor de angiogénesis.
- "Moduladores de receptor de estrógeno" se refieren 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.
- "Moduladores de receptor de andrógeno" se refieren 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 $\alpha$ -reductasa, nilutamid, flutamid, bicalutamid, liarozol y acetato de abiraterona.
- "Moduladores de receptor de retinoide" se refieren 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, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Citotóxicos" se refieren 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 e inhibidores de topoisomerasa. Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato 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-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilspermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, 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'-norvincalécucoblastina, docetaxol, rizoxin, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-flúor-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaftamina, 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, N-(2-(dimetil-amino)-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, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexed, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluormetilen-2'-desoxicitidina, 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, ecteinascidina, 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-carboxaldehidtiosemicarbazona. 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 tumorales, como p53, que puede liberarse mediante transferencia de genes mediada por virus recombinante (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,069,134).

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

Como ejemplos se ensaya la capacidad de los inhibidores para suprimir la inhibición de crecimiento mediada por TGF-beta.

Se siembran células de la línea celular del epitelio pulmonar Mv1Lu en densidad celular definida en una placa de microtitulación de 96 cavidades y se cultivan durante 16 horas en condiciones estándar. Luego se reemplaza el medio con medio que contiene 0,5% de Fes y 1 ng/ml de TGF-beta y se añaden las sustancias de ensayo en concentraciones definidas, por lo general, en forma de series de diluciones con etapas por quintuplicado. La concentración del solvente DMSO es constante al 0,5%. Al cabo de 48 horas, se produce la coloración con cristal violeta de las células. Después de extraer el cristal violeta de las células fijadas, se mide la absorción a 550 nm de forma espectrofotométrica. Puede recurrirse a ella como magnitud cuantitativa para las células adherentes existentes y de esta manera para la proliferación celular durante el cultivo.

## ES 2 401 936 T3

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

5 El ensayo de quinasa 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 <sup>33</sup>P-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 IC<sub>50</sub> se calculan con RS1.

Tabla 1: Inhibición de TGF-beta

Compuesto No.	IC <sub>50</sub> [mol/l]
"A30"	6,3 E-08
"A53"	2,4 E-07
"A16"	2,9 E-07
"A41"	1.8 E-07

10

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<sub>f</sub> sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

15

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M<sup>+</sup>

FAB (Fast Atom Bombardment -fuente rápida de bombardeo atómico-) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (Electrospray Ionization -ionización por electroespray-) (M+H)<sup>+</sup>

20 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (ionización química a presión atmosférica -espectroscopía de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

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

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm<sup>2</sup> (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

25 Flujo: 3.00 ml/min

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

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

Longitud de onda: 220 nm

Condiciones de LC-MS

30 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente iónica: electroaspersión (modo positivo); barrido: 100-1000 miz; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura de gas: 300 °C, DAD: 220 nm.

Velocidad de flujo: 2,4 ml/min. El separador (splitter) usado redujo después de DAD la velocidad de flujo para la MS a 0,75 ml/min.

Columna: Cromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

Solvente: calidad Licrosolv de la empresa Merck KgaA

Solvente A: H2O (0,01% de TFA)

Solvente B: ACN (0,008% de TFA)

5 Gradiente:

20% de B → 100% B: 0 min a 2.8 min

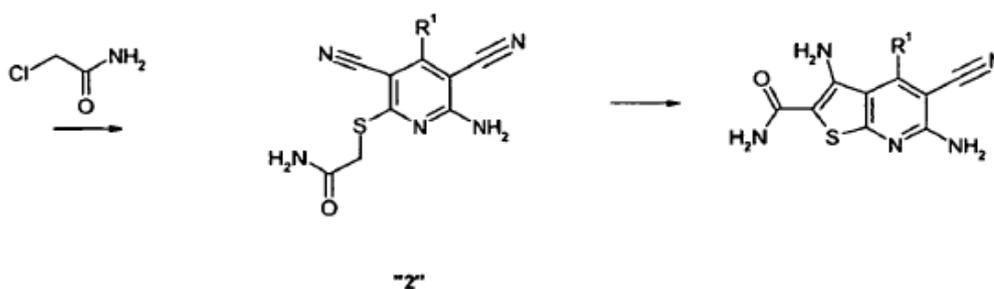
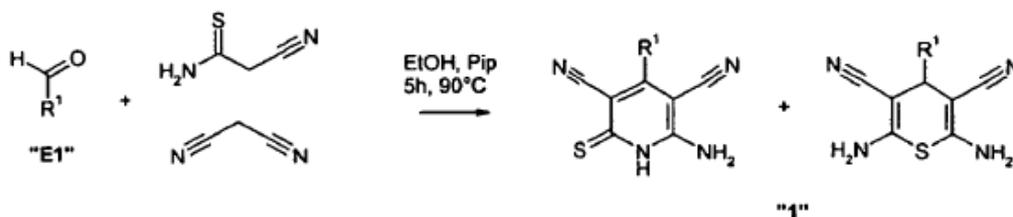
100% de B: 2.8 min a 3.3 min

100% de B → 20% de B: 3.3 min a 4 min

10 Los tiempos de retención  $R_f$  [min], indicados en los siguientes ejemplos y los datos de  $M+H^+$  MW son los resultados de medición de las mediciones de LC-MS.

### Ejemplo 1

Esquema de reacción general para preparar compuestos de la fórmula I, en donde  $R^2$  y  $R^3$  significan respectivamente H:



15 Preparación de 3,6-diamino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida ("A1"):

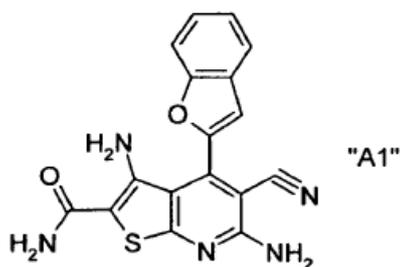
1.1 Una solución de 6,0 g de benzofuran-2-carboxialdehído ("E1") en 200 ml de etanol se mezcla primero con 2,685 g de dinitrilo de ácido malónico y 4,196 g de cianotioacetamida. Después se añaden 203,2  $\mu$ l de piperidina, la suspensión de color marrón rojizo obtenida se hierve a 90 °C durante 3 horas y luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Los materiales producidos (cristales amarillos y anaranjados) se separan, se lavan con etanol y diclorometano y se secan. Se obtienen 8,1530 g de una mezcla de 6-amino-4-benzofuran-2-il-2-tioxo-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarbonitrilo y 2,6-diamino-4-benzofuran-2-il-2H-tiopian-3,5-dicarbonitrilo ("1"), que puede seguir reaccionando sin purificación.

1.2 Una solución de 1,0 g de la mezcla preparada según el punto 1.1 ("1") en 15 ml de DMF se mezcla con un equivalente de lejía de potasio acuosa y 320 mg de 2-cloroacetamida. Después de una hora, se añade nuevamente un equivalente de lejía de potasio y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separa, se

lava con agua y diclorometano y se seca. Se obtienen 192 mg de polvo blanco de 2-(6-amino-4-benzofuran-2-il-3,5-diciano-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("2").

- 5 1.3 Se disuelven 433 mg de "2" en 10 ml de DMF, se mezclan con 483  $\mu$ l de lejía de potasio acuosa al 10% KOH y se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente, por lo cual se colorea la solución de color rojo oscuro. Luego se añade hielo en trozos, tras lo cual se forma un precipitado de color anaranjado. El precipitado se separa, se lava con agua y se seca. Se obtienen 325,8 mg de polvo anaranjado de 3,6-diamino-4-benzofuran-2-il-5-cianotieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida ("A1").

1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ (ppm): 7.85 (1 H, d), 7.77 (1H, d), 7.55 (1 H, s), 7.5 (1 H, t), 7.47 (2H, br, NH2), 7.42 (1 H, t), 7.09 (2H, br, NH2), 6.19 (2H, br, NH2).



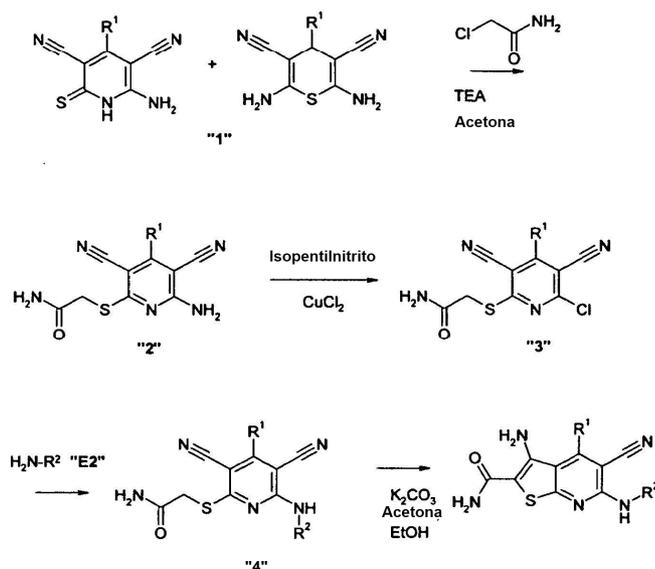
10

De manera análoga se obtienen por intercambio de "E1" con

Benzofuran-2-carbaldehído "A6", 5-metil-2-vinil-benzofurano "A9",

No.	Estructura y nombre	MW
"A6"	<p>3,6-Diamino-4-benzofuran-5-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	349,4
	<p>HPLC-MS: [M+H] 350            1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math>(ppm): 8.15 1H, d), 7.91 (1 H, s), 7.80 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.28 (2H, br, NH2), 7.09 (1H, m), 6.94 (2H, br, NH2), 5.57 (2H, br, NH2)</p>	
"A9"	<p>3,6-Diamino-5-ciano-4-(5-metil-benzofuran-2-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	363,4
	<p>HPLC-MS: [M+H] 364            1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math>(ppm): 7.63 1H, s), 7.61 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.44 (2H, br, NH2), 7.29 (1H, m), 7.08 (2H, br, NH2), 6.17 (2H, br, NH2), 2.45 (3H, s, CH3)</p>	

## Ejemplo 2



Preparación de 3-amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilamino]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida ("A30"):

- 5 2.1 En una atmósfera inerte, a una solución de 3,97 g de cloruro de cobre (II) y 4,96 ml de isopentilnitrito, se añaden 470 ml de acetonitrilo y 8,14 g de ("2"). La suspensión obtenida se calienta hasta 65°C y se agita durante 4 horas. La solución obtenida de color marrón rojizo se enfría hasta temperatura ambiente, se transfiere a 400 ml de ácido clorhídrico (20% en peso) y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se concentran y se transfieren a agua helada. El precipitado obtenido se separa, se lava con acetonitrilo y agua y se seca. Se obtienen 3,1326 g de polvo color arena de 2-(4-benzofuran-2-il-6-cloro-3,5-diciano-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("3").
- 10 y agua y se seca. Se obtienen 3,1326 g de polvo color arena de 2-(4-benzofuran-2-il-6-cloro-3,5-diciano-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("3").

Contenido HPLC: 95,8 %

HPLC-MS: [M+H] 369

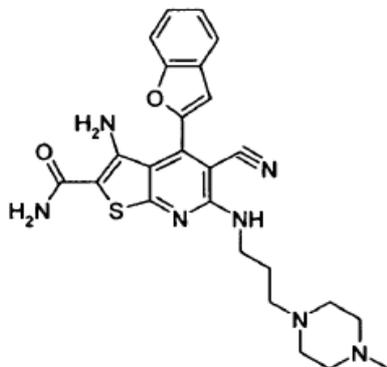
- 15 2.2 Se agitan 200 mg de 2-(4-benzofuran-2-il-6-cloro-3,5-diciano-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("3") y 66 µl de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina ("E2") en 2 ml de etanol durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 66 µl de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y 2 ml de etanol y se sigue agitando durante otras 12 horas a temperatura ambiente. Se produce un precipitado que se separa, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 236,1 mg de polvo amarillo claro de 2-(4-benzofuran-2-il-3,5-diciano-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("4").

- 20 Contenido HPLC: 93,2 %

HPLC-MS: [M+H] 490

- 25 2.3 Una suspensión de 236 mg de 2-(4-benzofuran-2-il-3,5-diciano-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilaminol-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("4") en una mezcla de 7 ml de acetona anhidra y 7 ml de etanol absoluto se mezclan con 124 mg de carbonato de potasio, se calienta hasta 65 °C y se agita durante varias horas. Luego se enfría durante 16 horas, se separa el carbonato de potasio y se elimina el solvente. El residuo obtenido se lava sucesivamente con

etanol, diclorometano y bencina de petróleo. Se obtienen 112,6 mg de polvo rojo de amida de ácido 3-amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilaminol-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico ("A30").



Contenido HPLC: 95,5 %

5 HPLC-MS: [M+H] 490

1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ (ppm): 7.83 (1 H, d), 7.73 (1H, d), 7.67 (1 H, br, NH), 7.51 (1 H, d), 7.48 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.05 (2H, br, NH2), 6.15 (2H, br, NH2), 3.61 (4H, m), 3.35 (4H, m), 2.95 (3H, s, CH3), 2.05 (4H, m), 1.09 (2H, m)

De manera análoga mediante intercambio de "E2" con

10 Butilamina "A31",

4-Amino-butilamina "A32",

Morfolina "A33",

4-Metilpiperazina "A34",

3-Aminopropil-piperidina "A35",

15 3-Morfolin-4-il-propilamina "A36",

4-(4-Metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piperidina "A37",

2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamina "A38",

2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina "A39",

3-hidroxi-pirrolidina "A40",

20 2,3-dihidroxi-propilamina "A41",

(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-amina "A42",

4-Etansulfonil-piperazina "A43",

(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amina "A44",

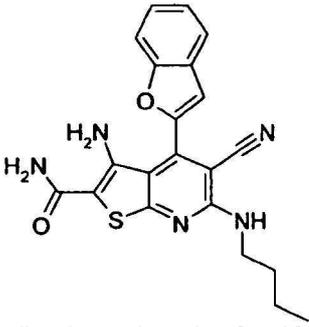
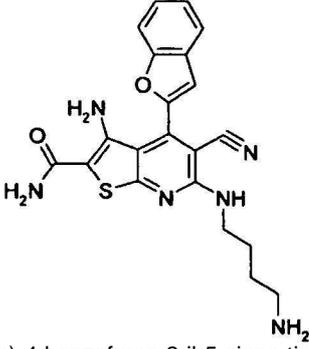
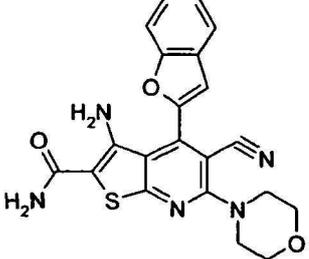
(Tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-etilamina "A45",

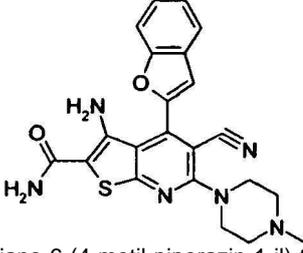
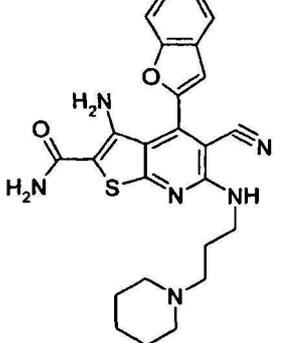
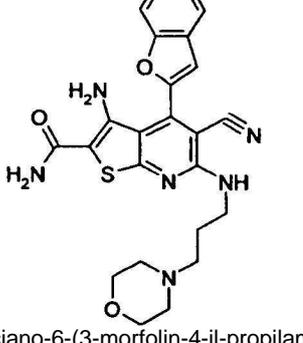
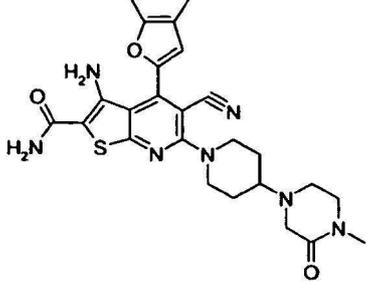
25 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamina "A46",

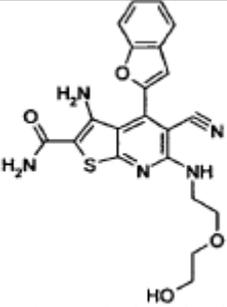
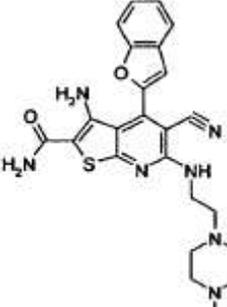
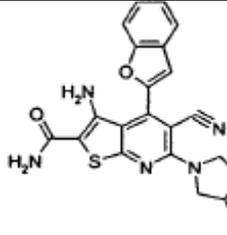
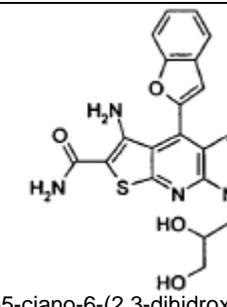
6-(4-metil-piperazin-1-il)-hexilamina "A47",

2-Metilamino-etilamina "A48",  
 4-Pirrolidin-1-il-piperidina "A49",  
 3-Imidazol-1-il-propilamina "A50".

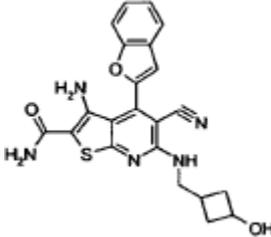
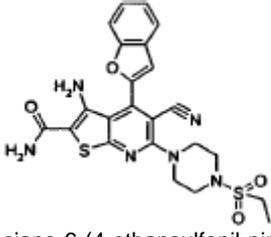
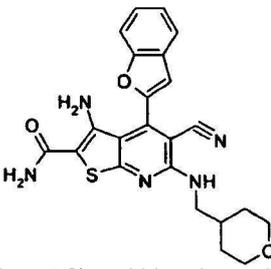
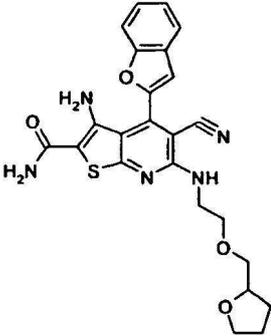
se obtienen

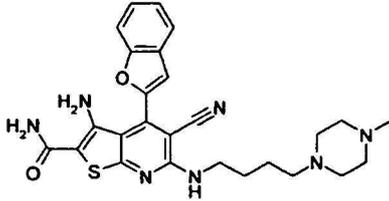
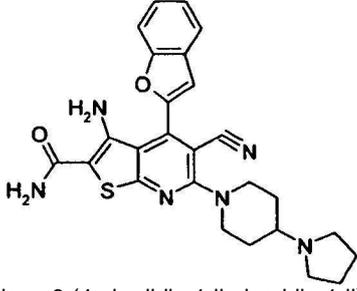
No.	Estructura y nombre	MW
"A31"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-6-butilamino-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p> <p>HPLC-MS: [M+H] 406</p>	405,5
"A32"	 <p>3-Amino-6-(4-amino-butylamino)-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p> <p>HPLC-MS: [M+H] 421</p>	420,5
"A33"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-morfolin-4-il-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p> <p>HPLC-MS: [M+H] 420</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.57 (1 H, s), 7.49 (1 H, m), 7.40 (1 H, m), 7.21 (2H, br, NH<sub>2</sub>), 6.23 (2H, br, NH<sub>2</sub>), 3.76 (4H, m), 3.68 (4H, m)</p>	419,5

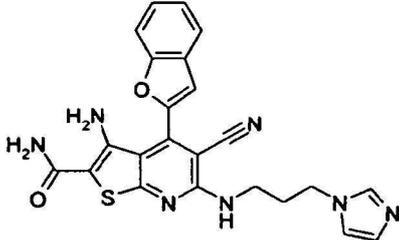
No.	Estructura y nombre	MW
"A34"	 <p data-bbox="295 573 1257 600">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-metil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	432,5
HPLC-MS: [M+H] 433		
"A35"	 <p data-bbox="295 1055 1182 1104">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-piperidin-1-il-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	474,6
HPLC-MS: [M+H] 475		
"A36"	 <p data-bbox="295 1518 1310 1545">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	476,6
HPLC-MS: [M+H] 477		
"A37"	 <p data-bbox="295 1921 1241 1971">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-tieno [2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	529,6
HPLC-MS: [M+H] 530		

No.	Estructura y nombre	MW
"A38"	 <p data-bbox="292 600 1321 645">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(2-hidroxi-ethoxi)-etilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	437,5
	<p data-bbox="292 656 1321 685">HPLC-MS: [M+H] 438</p> <p data-bbox="292 685 1321 757">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.83 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.08 (2H, br, NH2), 3.17 (2H, br, NH2), 4.6 (1H, br, OH), 3.63 (4H, m), 3.29 (4H, m)</p>	
"A39"	 <p data-bbox="292 1064 1321 1126">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	475,6
	<p data-bbox="292 1137 1321 1167">HPLC-MS: [M+H] 476</p> <p data-bbox="292 1167 1321 1238">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.84 (1 H, d), 7.75 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.40 (1 H, m), 7.35 (1 H, br, NH), 7.08 (2H, br, NH2), 6.19 (2H, br, NH2), 3.55 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.46 (2H, br), 2.31 (2H, br), 2.14 (3H, s, CH3)</p>	
"A40"	 <p data-bbox="292 1473 1321 1507">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	419,5
	<p data-bbox="292 1518 1321 1525">HPLC-MS: [M+H] 420</p>	
"A41"	 <p data-bbox="292 1832 1321 1843">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	423,5
	<p data-bbox="292 1854 1321 1883">HPLC-MS: [M+H] 424</p> <p data-bbox="292 1883 1321 1942">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.55 (1H, br, NH), 7.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.17 (1H, m, OH), 7.09 (2H, br, NH2), 6.18 (2H, br, NH2), 4.93 (1H, m, 3H), 4.66 (1H, m, OH), 3.76 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.41 (3H, m)</p>	

ES 2 401 936 T3

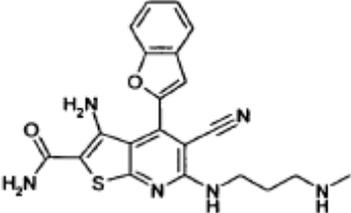
No.	Estructura y nombre	MW
"A42"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-amino]-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	433,5
	<p>HPLC-MS: [M+H] 434                      1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, br, NH), 7.54 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, t), 7.09 (2H, br, NH2), 6.15 (2H, br, NH2), 5.0 (1H, br, OH), 3.88 (1H, m), 3.45 (2H, m), 2.24 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.58 (2H, m)</p>	
"A43"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-ethansulfonil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	510,6
	<p>HPLC-MS: [M+H] 511                      1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.85 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.26 (2H, br, NH2), 6.27 (2H, br, NH2), 3.75 (4H, m), 3.38 (4H, m), 3.13 (2H, q, CH2), 1.23 (3H, t, CH3)</p>	
"A44"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	447,5
	<p>HPLC-MS: [M+H] 448                      1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, br, NH), 7.54 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, t), 7.09 (2H, br, NH2), 6.16 (2H, br, NH2), 3.87 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.29 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.27 (2H, m)</p>	
"A45"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-etilamino]-tieno [2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	477,5
	<p>HPLC-MS: [M+H] 478</p>	

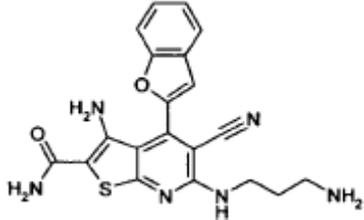
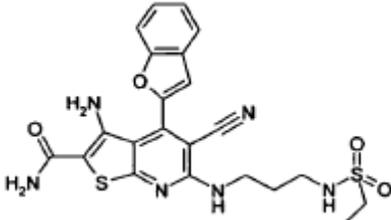
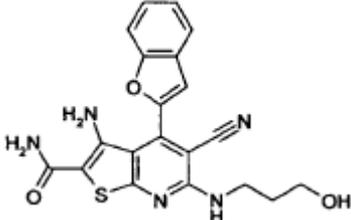
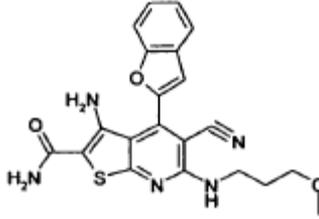
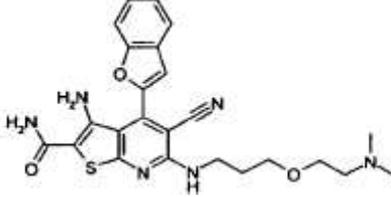
No.	Estructura y nombre	MW
"A46"	 <p data-bbox="295 622 1315 674">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino]-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	503,6
HPLC-MS: [M+H] 504		
"A47"	 <p data-bbox="295 1003 1315 1055">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-hexilamino]-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	531,7
HPLC-MS: [M+H] 532		
"A48"	 <p data-bbox="295 1429 1315 1458">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(2-metilamino-etilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	406,5
HPLC-MS: [M+H] 407		
"A49"	 <p data-bbox="295 1809 1315 1861">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	486,6
HPLC-MS: [M+H] 487		

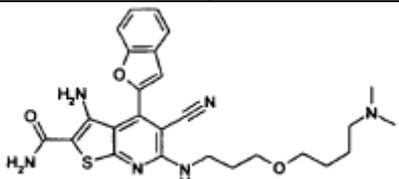
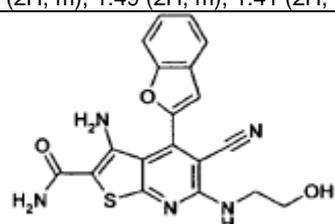
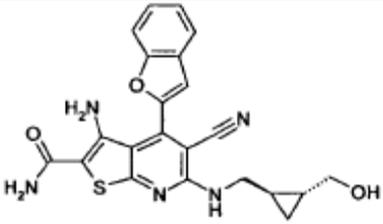
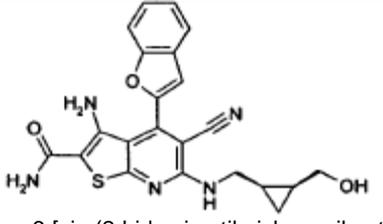
No.	Estructura y nombre	MW
"A50"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-(3-imidazol-1-yl-propilamino)-thieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	457,5
	HPLC-MS: [M+H] 459 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 9.13 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.76 (1H, d), 7.72 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.10 (2H, br, NH2), 6.18 (2H, br, NH2), 4.30 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.20 (2H, m)	

### Ejemplo 6

- 2-(6-Amino-4-benzofuran-2-yl-3,5-diciano-piridin-2-ilsulfanil)-acetamida ("2"), que puede obtenerse según las etapas 1.1 y 1.2 del ejemplo 1, se hace reaccionar de manera análoga a las etapas 2.1 a 2.3 del ejemplos 2. Al intercambiar "E2" en la etapa 2.2 con
- 5 3-Amino-propilamina "A71",
- 3-Etansulfonilamino-propilamina "A72",
- 3-Hidroxi-propilamina "A73",
- 3-Metoxi-propilamina "A74",
- 10 3-(2-Dimetilamino-etoxi)-propilamina "A75",
- 3-(4-Dimetilamino-butoxi)-propilamina "A76",
- 2-Hidroxi-etilamina "A77",
- 2-Hidroximetil-ciclopropilmetilamina "A78",
- cis-2-Hidroximetil-ciclopropilmetilamina "A79"
- 15 Piperidin-4-yl-metilamina "A80",
- se obtienen

No.	Estructura y nombre	MW
"A70"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-(3-metilamino-propilamino)-thieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	420,5
	HPLC-MS: [M+H] 421 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 8.61 (2H, br, NH2), 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, t, NH), 7.54 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.10 (2H, br, NH2), 4.5 (1H, br, NH), 3.55 (2H, m), 2.96 (2H, m), 2.50 (3H, s, CH3), 1.96 (2H, m)	

No.	Estructura y nombre	MW
"A71"	 <p data-bbox="325 521 1283 551">3-Amino-6-(3-amino-propilamino)-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	406,5
	<p data-bbox="293 555 517 577">HPLC-MS: [M+H] 407</p> <p data-bbox="293 580 1289 656">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.85 (1H, d), 7.81 (2H, br, NH2), 7.76 (1H, d), 7.70 (1 H, t, NH), 7.55 (1 H, s), 7.50 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.12 (2H, br, NH2), 3.8 (2H, br, NH2), 3.55 (2H, m), 2.89 (2H, m), 1.93 (2H, m)</p>	
"A72"	 <p data-bbox="325 884 1283 943">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-ethansulfonilamino-propilamino)-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	498,6
	<p data-bbox="293 947 517 969">HPLC-MS: [M+H] 499</p> <p data-bbox="293 972 1305 1048">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.85 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, t, NH), 7.55 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.10 (2H, br, NH2), 7.04 (1 H, t, NH), 6.17 (2H, br, NH2), 3.52 (2H, q), 3.02 (4H, m), 1.82 (2H, m), 1.21 (3H, t, CH3)</p>	
"A73"	 <p data-bbox="325 1276 1283 1305">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-hidroxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	407,5
	<p data-bbox="293 1310 517 1332">HPLC-MS: [M+H] 408</p>	
"A74"	 <p data-bbox="325 1588 1283 1608">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-metoxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	421,5
	<p data-bbox="293 1612 517 1635">HPLC-MS: [M+H] 422</p> <p data-bbox="293 1637 1283 1713">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.85 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.60 (1 H, t, NH), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.09 (2H, br, NH2), 6.17 (2H, br, NH2), 3.52 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.26 (3H, s, CH3), 1.86 (2H, m)</p>	
"A75"	 <p data-bbox="325 1919 1283 1962">3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-propilamino]-tieno[2,3-b] piridina-2-carboxamida</p>	478,6
	<p data-bbox="293 1966 517 1989">HPLC-MS: [M+H] 479</p> <p data-bbox="293 1991 1283 2067">1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.84 (1H, d), 7.76 (1 H, d), 7.56 (2H, m + s), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.10 (2H, br, NH2), 6.18 (2H, br, NH2), 3.71 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.30 (2H, m), 2.81 (6H, s, NCH3), 1.91 (2H, m)</p>	

No.	Estructura y nombre	MW
"A76"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-[3-(4-dimetilamino-butoxi)-propilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	506,6
	HPLC-MS: [M+H] 507 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.53 (2H, br + s), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, t), 7.07 (2H, br, NH2), 6.16 (2H, br, NH2), 3.53 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.37 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.07 (6H, s, NCH3), 1.85 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.41 (2H, m)	
"A77"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-(2-hidroxi-etilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	393,4
	HPLC-MS: [M+H] 394	
"A78"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-[trans-(2-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	433,5
	HPLC-MS: [M+H] 434 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ(ppm): 7.85 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.65 (1H, t, NH), 7.56 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.11 (2H, br, NH2), 6.17 (2H, br, NH2), 4.48 (1H, t, OH), 3.33 (3H, m), 3.18 (1H, m), 1.04 (1H, m), 0.96 (1H, m), 0.46 (1H, m), 0.35 (1H, m)	
"A79"	 <p>3-Amino-4-benzofuran-2-yl-5-ciano-6-[cis-(2-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida</p>	433,5

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

#### 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**

5 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: Tabletas**

10 De manera usual 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 para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

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

15 **Ejemplo G: Cápsulas**

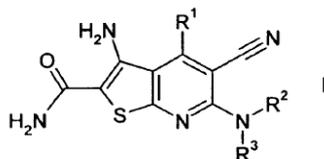
Se ponen 2 kg de principio activo de la invención de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

20 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 de la fórmula I



donde

5 R<sup>1</sup> significa Het

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> significan, cada uno, independientemente entre sí, H, A, AlkNH<sub>2</sub>, AlkNHA, AlkNAA', AlkNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, AlkOH, AlkOA, AlkCic, AlkCicAlkOH, AlkCicAlkOA, AlkCicAlkCOOA, AlkCicAlkCOOH, AlkHet<sup>1</sup>, AlkOAlkOH, AlkOAlkOA, AlkOAlkNH<sub>2</sub>, AlkOAlkNHA, AlkOAlkNAA', AlkCHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, AlkO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o AlkAr, en cuyo caso uno de los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> ≠ H,

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser una cadena de alquileo con 1 a 6 átomos de C, donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N y/o O y/o donde 1 a 6 átomos de H pueden estar reemplazados por A, OH, OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>A y/o Hal,

Alk significa alquileo con 1 a 6 átomos de C, donde 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

15 Cic significa cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, donde 1 a 4 átomos de H pueden estar reemplazados por A, Hal, OH y/o OA,

Het significa benzofuranilo que pueden estar mono- o bisustituido con A,

Het' significa un heterociclo monocíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Ar significa fenilo que está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido con A, OH, OA, Hal, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA y/o SO<sub>2</sub>NAA',

20 A, A' significan, cada uno, independientemente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 1, 2, 3, 4,

n significa 0, 1, 2, 3, 4

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

## 2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

R<sup>2</sup> significa H, A, AlkNH<sub>2</sub>, AlkNHA, AlkNAA', AlkNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, AlkOH, AlkOA, AlkCic, AlkCicAlkOH, AlkCicAlkOA, AlkCicAlkCOOA, AlkCicAlkCOOH, AlkHet<sup>1</sup>, AlkOAlkOH, AlkOAlkOA, AlkOAlkNH<sub>2</sub>, AlkOAlkNHA, AlkOAlkNAA', AlkCHOH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, AlkO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>1</sup> o AlkAr y

30 R<sup>3</sup> significa H y

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

## 3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos también pueden ser una cadena de alquileo con 1 a 5 átomos de C, donde un grupo CH<sub>2</sub> no adyacente puede estar reemplazado por un átomo de N o de O y/o donde 1 o 2 átomos de H pueden estar reemplazados por A, OH, OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>1</sup>, y/o SO<sub>2</sub>A,

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

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, donde

5 Het<sup>1</sup> significa un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, bi- o trisustituido con A, Hal, SO<sub>2</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, donde

Ar significa fenilo, el cual está monosustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NA o SO<sub>2</sub>NAA',

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

6. Compuestos seleccionados del grupo de

3,6-Diamino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3,6-Diamino-4-benzofuran-5-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

15 3,6-Diamino-5-ciano-4-(5-metil-benzofuran-2-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-6-(4-amino-butilamino)-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

33-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-morfolin-4-il-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-metil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

20 3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-piperidin-1-il-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[4-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

25 3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(2,3-dihidroxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[(3-hidroxi-ciclobutilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-etansulfonil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

30 3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[2-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-etilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-hexilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-hexilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(2-metilamino-etilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-metilamino-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

5 3-Amino-6-(3-amino-propilamino)-4-benzofuran-2-il-5-ciano-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-etansulfonilamino-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-hidroxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(3-metoxi-propilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-propilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

10 3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[3-(4-dimetilamino-butoxi)-propilamino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-(2-hidroxi-etilamino)-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

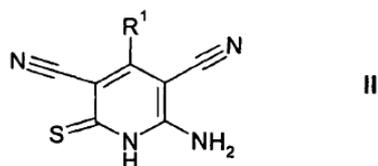
3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[trans-(2-hidroximetil-cidopropilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-Amino-4-benzofuran-2-il-5-ciano-6-[cis-(2-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amino]-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

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

7. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, **caracterizado porque**

a) para la preparación de un compuesto de la fórmula I donde  $R^2, R^3 = H$ , se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



20

donde  $R^1$  tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

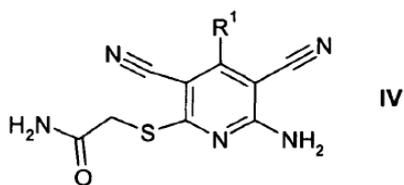
con un compuesto de la fórmula III



donde

25 Z significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente para ser reactivo,

Para producir un compuesto de la fórmula IV



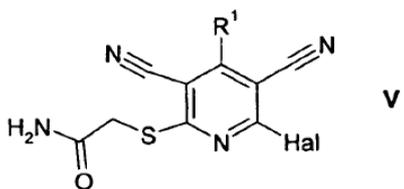
donde R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y el compuesto obtenido de la fórmula IV se convierte en un ciclo para producir el compuesto de la fórmula I,

o

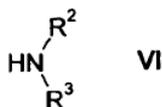
- 5 b) para la preparación del compuesto de la fórmula I, donde al menos uno de los dos residuos R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ≠ H, se intercambia el grupo amino libre por Hal en un compuesto de la fórmula IV,

en cuyo caso se obtiene un compuesto de la fórmula V



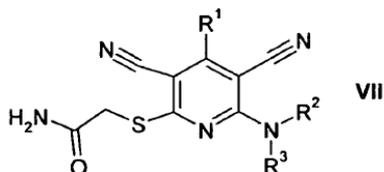
donde R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

- 10 el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI



donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, aunque al menos uno de los dos residuos R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ≠ H,

se convierte en el compuesto de la fórmula VII



- 15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, aunque al menos uno de los dos residuos R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ≠ H

y el compuesto obtenido de la fórmula VII a continuación se convierte en un ciclo para producir un compuesto de la fórmula I,

- 20 y/o

c) una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

- 8.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 y/o sus solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 5 **9.** Uso de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 así como de sus sales, solvatos, 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 tumoral, crecimiento de metástasis, fibrosis, restenosis, infección con VIH, Alzheimer, aterosclerosis y/o promoción de curación de heridas.
- 10 **10.** Uso según la reivindicación 9, en cuyo caso el tumor se selecciona 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, del pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama, tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica
- 15 **11.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuas para el tratamiento de tumores sólidos, en cuyo caso se administra una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto de la fórmula I 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-proteintransferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otro inhibidor de angiogénesis.
- 20 **12.** Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuas para el tratamiento de tumores sólidos, en cuyo caso se administra una cantidad con efecto terapéutico de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con radioterapia y 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-proteintransferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidor de VIH-proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otro inhibidor de angiogénesis.
- 25 **13.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.
- 30 **14.** Kit que consiste en envases separados de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 y/o de sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.