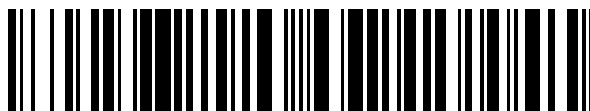


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 923**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2006 E 06706808 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1853609**

54 Título: **Derivados de tienopiridina y su utilización como moduladores de la HSP90**

30 Prioridad:

02.03.2005 DE 102005009440

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

26.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EGGENWEILER, HANS-MICHAEL y
WOLF, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 462 923 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tienopiridina y su utilización como moduladores de la HSP90

Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

5 La presente invención hace referencia a compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, tanto como a la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 sea fundamental.

10 El plegamiento correcto y la conformación de proteínas en las células se garantizan a través de chaperonas moleculares y son críticos para la regulación del equilibrio entre la síntesis de proteínas y la degradación. Las chaperonas son importantes para la regulación de muchas de las funciones centrales de las células, como por ejemplo para la proliferación celular y para la apoptosis (Jolly y Morimoto, 2000; Smith y otros, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs)

15 Las células de un tejido reaccionan ante el estrés externo, como por ej. calor, hipoxia, estrés oxidativo, o sustancias tóxicas como metales pesados o alcoholes, activando una serie de chaperonas, conocidas como "heat shock proteins" (HSPs).

La activación de las HSPs protege a las células contra lesiones que pueden ser producidas a través de factores de estrés de esa clase, acelera el reestablecimiento del estado fisiológico y conduce a un estado tolerante al estrés de la célula.

20 Junto con este mecanismo de protección en caso de un estrés externo descubierto en un principio, mediado por las HSPs, con el tiempo se describieron otras funciones importantes de las chaperonas para HSPs individuales, también en caso de condiciones normales libres de estrés. De este modo, diferentes HSP regulan por ejemplo el plegamiento correcto, la localización intracelular y la función o la degradación regulada de una serie de proteínas de las células biológicamente importantes.

25 Las HSPs forman una familia génica con productos génicos individuales, cuya expresión celular, función y localización se diferencia en las diferentes células. La denominación y la clasificación dentro de la familia tienen lugar en base a su peso molecular, por ejemplo HSP27, HSP70, y HSP90.

30 Algunas enfermedades humanas se basan en un plegamiento incorrecto de las proteínas (véase Review por ejemplo Tytell y otros, 2001; Smith y otros, 1998). El desarrollo de terapias que intervienen en el mecanismo del plegamiento de proteínas en función de la chaperona podría por tanto ser de utilidad en los casos de este tipo. A modo de ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, en enfermedades priónicas o en el caso del síndrome de Huntington, las proteínas plegadas de forma incorrecta conducen a una agregación de proteínas con un desarrollo neurodegenerativo. A través del plegamiento incorrecto de las proteínas puede producirse también una pérdida del funcionamiento de las proteínas en su estado natural, lo cual puede conducir a un funcionamiento fisiológico y molecular regulado de forma incorrecta.

35 A las HSPs se les atribuye también una gran importancia en el caso de las enfermedades tumorales. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión de determinadas HSPs se encuentra asociada al estadio de la progresión de tumores (Martin y otros, 2000; Conroy y otros, 1996; Kawanishi y otros, 1999; Jameel y otros, 1992; Hoang y otros, 2000; Lebeau y otros, 1991).

40 El hecho de que la HSP90 desempeña un papel fundamental en varias rutas de señalización oncogénicas centrales dentro de la célula y de que ciertas sustancias naturales con actividad inhibitoria del desarrollo del cáncer apuntan a la HSP90, contribuyó a desarrollar el concepto de que sería conveniente una inhibición del funcionamiento de la HSP90 en el tratamiento de enfermedades tumorales.

45 Actualmente se evalúa clínicamente un inhibidor de la HSP90, 17- allilamino-1 7-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de la geldanamicina.

HSP90

La HSP90 representa aproximadamente un 1-2% de toda la masa de proteína celular. Por lo general, en la célula se presenta como dímero y se encuentra asociada a una pluralidad de proteínas, las así llamadas co-chaperonas

(véase por ejemplo Pratt, 1997). La HSP90 es esencial para la vitalidad de las células (Young y otros, 2001) y desempeña un rol clave en la respuesta frente al estrés celular, a través de la interacción con muchas proteínas, cuyo plegamiento original fue modificado por estrés externo, como por ejemplo choque térmico, para reestablecer el plegamiento original o impedir la agregación de las proteínas (Smith y otros, 1998).

- 5 Se ha demostrado también que la HSP90 es importante como freno contra los efectos de las mutaciones, probablemente a través de la corrección del plegamiento incorrecto de la proteína, ocasionado por la mutación (Rutherford y Lindquist, 1998).

10 La HSP90, además, tiene importancia también en cuanto a la regulación. Bajo circunstancias fisiológicas, la HSP90, junto con su homóloga en el retículo endoplasmático, la GRP94, desempeña una función en cuanto a la gestión de la célula, para garantizar la estabilidad de la conformación y la maduración de diferentes proteínas clave "cliente". Estas pueden subdividirse en tres grupos: Receptores para hormonas esteroides, Ser/Thr o tirosinquinazas (por ejemplo ERBB2, RAF-1, CDK4 y LCK) y una concentración de diferentes proteínas como por ejemplo p53 mutado o la subunidad catalítica de la telomerasa hTERT. Cada una de estas proteínas desempeña un rol fundamental en la regulación de procesos celulares fisiológicos y bioquímicos.

15 La familia HSP90 conservada del hombre se compone de cuatro genes, el HSP90 α citosólico, la isoforma HSP90 β inducible (Hickey y otros, 1989), el GRP94 en el retículo endoplasmático (Argon y otros, 1999) y el HSP75/TRAP1 en la matriz mitocondrial (Felts y otros, 2000). Se supone que todos los miembros de la familia actúan de modo similar, pero, según su localización en la célula, se unen a diferentes proteínas "cliente". Por ejemplo, la ERBB2 es una proteína "cliente" específica de la GRP94 (Argon y otros, 1999), mientras que el tipo1 receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR1) o la proteína retinoblastoma (Rb) han sido confirmadas como "clientes" de TRAP1 (Song y otros, 1995; Chen y otros, 1996). La HSP90 participa en una serie de interacciones complejas con una gran cantidad de proteínas "cliente" y proteínas reguladoras (Smith, 2001). Si bien aún no se han aclarado detalles moleculares precisos, experimentos bioquímicos y ensayos, con la ayuda de la cristalografía de rayos X, han podido revelar en los últimos años cada vez más detalles sobre la función chaperona de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997). De acuerdo con ello, la HSP90 es una chaperona molecular dependiente del ATP (Prodromou y otros, 1997), donde la dimerización es importante para la hidrólisis del ATP. La unión de ATP da como resultado la formación de una estructura dimérica toroidal, donde los dos dominios terminales N entran en estrecho contacto entre sí, ocasionando un "switch" (cambio) en la conformación. (Prodromou y Pearl, 2000).

30 Inhibidores de la HSP90 conocidos

La primera clase de inhibidores de la HSP90 descubierta fue la benzoquinona ansamicina con los compuestos hermibicina A y geldamicina. Originalmente se comprobó con ellos la reversión del fenotipo maligno en fibroblastos que había sido inducida a través de transformación con el oncógeno v-Src (Uehara y otros, 1985).

35 Posteriormente se mostró una intensa actividad antitumoral in vitro (Schulte y otros, 1998) y en modelos animales in vivo (Supko y otros, 1995). La inmunoprecipitación y ensayos en matrices de afinidad mostraron que el mecanismo de acción principal de la geldanamicina involucra una unión con la HSP90 (Whitesell y otros, 1994; Schulte y Neckers, 1998). Asimismo, a través de ensayos mediante cristalografía de rayos X se demostró que la geldanamicina compite por el punto de unión ATP e inhibe la actividad intrínseca del ATPasa de la HSP90 (Prodromou y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). Debido a ello se impide la producción del complejo HSP90 multimérico, con su propiedad para actuar como chaperona para proteínas "cliente". Como consecuencia de ello, las proteínas "cliente" son degradadas mediante la vía ubiquitina-proteosoma.

45 El derivado de geldanamicina 17 -allilamino-17-demetoxigeldamicina (17AAG) mostró una propiedad no modificada durante la inhibición de la HSP90, la degradación de proteínas "cliente" y la actividad antitumoral en cultivos de células y en xenoinjertos de modelos tumorales (Schulte y otros, 1998; Kelland y otros, 1999), pero tuvo una citotoxicidad hepática marcadamente menos reducida que la geldanamicina (Page y otros, 1997). El 17AAG se investiga clínicamente en la actualidad en fase I/II. El radicicol, un antibiótico macrocíclico, mostró igualmente una reversión del fenotipo maligno inducido v-Src y v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon y otros, 1992; Zhao y otros, 1995). El radicicol degrada una pluralidad de proteínas de señalización como consecuencia de la inhibición de la HSP90 (Schulte y otros, 1998). Los ensayos basados en cristalografía de rayos X mostraron que el radicicol, igualmente, 50 una dominios de terminales N de la HSP90 e inhibe la actividad intrínseca de la ATPasa (Roe y otros, 1998).

Los antibióticos del tipo cumarina, de forma conocida, se unen en el punto de unión del ATP de la HSP90 del homólogo ADN girasa en bacterias. La cumarina, novobiocina, se une en el extremo terminal carboxi de la HSP90, es decir en otro punto en la HSP90 que la benzoquinona ansamicina y el radicicol, los cuales se unen en el extremo terminal N de la HSP90 (Marcu y otros, 2000b).

La inhibición de la HSP90 a través de novobiocina resulta en la degradación de una gran cantidad de proteínas de señalización dependientes de la HSP90 (Marcu y otros, 2000a).

Con PU3, un inhibidor de HSP90 derivado de purinas, pudo mostrarse la degradación de proteínas de señalización, por ejemplo ERBB2.

- 5 PU3 ocasiona un arresto del ciclo celular y una diferenciación en líneas celulares del cáncer de mama (Chiosis y otros, 2001).

La HSP90 como diana terapéutica

- 10 Debido a la participación de la HSP90 en la regulación de una gran cantidad de vías de señalización que son de suma importancia en el fenotipo de un tumor, y al descubrimiento de que ciertas sustancias naturales ejercen su efecto biológico a través de la inhibición de la actividad de la HSP90, en la actualidad la HSP90 se investiga como una nueva diana para el desarrollo de una terapia tumoral (Neckers y otros, 1999).

- 15 El mecanismo principal del modo de acción de la geldanamicina, 17AAG y radicicol comprende la inhibición de la unión de ATP en el punto de unión del ATP en el extremo terminal N de la proteína y, como resultado de ello, la inhibición de la actividad intrínseca de la ATPasa de la HSP90 (véase por ejemplo Prodromou y otros, 1997; Stebbins y otros, 1997; Panaretou y otros, 1998). La inhibición de la actividad de la ATPasa de la HSP90 impide el reclutamiento de co-chaperonas, favoreciendo la formación de un heterocomplejo HSP90 que proporciona proteínas "cliente" mediante la vía ubiquitina-proteosoma de la degradación (véase, por ejemplo Neckers y otros, 1999; Kelland y otros, 1999). El tratamiento de células tumorales con inhibidores de la HSP90 conduce a una degradación selectiva de proteínas importantes, con una importancia fundamental para procesos tales como la proliferación celular, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estos procesos, con frecuencia, son desregulados en tumores (véase por ejemplo Hostein y otros, 2001).

Un argumento atractivo para el desarrollo de un inhibidor de la HSP90 es que a través de la degradación simultánea de varias proteínas que se encuentran asociadas al fenotipo transformado puede alcanzarse un efecto importante para la terapia tumoral.

- 25 La presente invención, en detalle, hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la HSP90, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a su utilización para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas a la HSP90, tales como enfermedades tumorales, enfermedades virales como hepatitis B (Waxman, 2002);

- 30 inmunosupresión en caso de trasplantes (Bijlmakers, 2000 y Yorgin, 2000); enfermedades inducidas por inflamación (Bucci, 2000) como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes del tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística (Fuller, 2000); enfermedades asociadas a la angiogénesis (Hur, 2002 y Kurebayashi, 2001) como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa (Rosen y otros, solicitud WO 02/09696; Degranco y otros, solicitud WO 99/51223; Gold, solicitud US 6,210,974 B1); enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (Strehlow, solicitud WO 02/02123).

- 40 La presente invención hace referencia además a la utilización de los compuestos acordes a la invención para preparar un medicamento para la protección de las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como a la utilización en caso de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ej. en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer y otros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001).

- 45 A. Kamal y otros, en Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 N° 6 de junio de 2004, describen aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de la activación de la HSP90, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y de enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la HSP90, se considera favorable y constituye un objetivo de la presente invención.

Se ha comprobado que los compuestos individuales según la reivindicación 1 y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

- 50 En particular muestran propiedades inhibitorias de la HSP90.

5 Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos según la reivindicación 1 como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos según la reivindicación 1 a un paciente que requiera una administración de esa clase.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

ESTADO DEL ARTE

En la solicitud WO 2005/00300 A1 se describen derivados de triazol como inhibidores de la HSP90. En la solicitud WO 2004/054505 se describen otros derivados de tienopiridina.

En la solicitud WO 00/53169 se describe la inhibición de la HSP90 con cumarina o con un derivado de cumarina.

15 En la solicitud WO 03/041643 A2 se describen derivados de zearalanol inhibidores de la HSP90. Por las solicitudes WO 2004/050087 A1 y WO 2004/056782 A1 se conocen derivados de pirazol inhibidores de la HSP90 que en la tercera o la quinta posición se encuentran sustituidos por compuestos aromáticos.

En la solicitud WO 03/055860 A1 se describen 3,4-diaril pirazoles como inhibidores de la HSP90.

En la solicitud WO 02/36075 A2 se describen derivados de purina con propiedades inhibitorias de la HSP90.

20 En la solicitud WO 01/72779 se describen compuestos de purina, así como su utilización para el tratamiento de enfermedades asociadas a la GRP94 (homóloga o paróloga con respecto a la HSP90), como enfermedades tumorales, donde el tejido canceroso comprende un sarcoma o carcinoma, seleccionado del grupo compuesto por fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, limfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

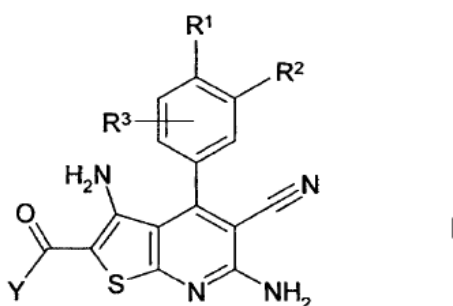
35 En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para el tratamiento de enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis tipo C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

40 En la solicitud WO 01/72779 se describe además la utilización de los compuestos allí mencionados para la modulación de la GRP94, donde la actividad de la GRP94 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático, recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasmismo cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Finalmente, en la solicitud WO 01/72779 se describe la utilización de una cantidad efectiva de un modulador de proteína GRP94 para preparar un medicamento, para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico en un sitio tisular en un individuo, a través del tratamiento de las células en el sitio tisular con el modulador de proteína GRP94, para reforzar en las células la actividad de la GRP94, tanto como para modificar una reacción celular consecutiva en un estado isquémico, donde la condición isquémica consecutiva, preferentemente, es la consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos, o en caso de que el sitio tisular consista en el tejido de un donante para un trasplante.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos aislados según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



- 15 en donde
- Y representa OH, OA, SH, SA, NH₂, NHA o NAA',
- R¹ representa Hal, OH, OA, SH, SA, H o A,
- R² representa H, Hal o -O(X)_s-Q,
- 20 R³ representa H, Hal, CN, NO₂, A, OH, OA, SH, SA, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NHA, NAA', NHCOOA, NHCONH₂, NHCONHA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA o SO₂NAA',
- dos radicales contiguos, seleccionados del grupo R¹, R², R³, también junto con metilendioxi o etilendioxi,
- A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, Alk o o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- 25 A y A', de forma conjunta, representan también una cadena de alqueno con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, NA o N-COOA,
- Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C,
- 30 X representa alqueno C₁-C₁₀ o alqueno C₂-C₁₀ no ramificado o ramificado, no sustituido o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, OA, OH, SH, SA, Hal, NO₂, CN, Ar, OAr, COOH, COOA, CHO, C(=O)A, C(=O)Ar, SO₂A, CONH₂, SO₂NH₂, CONHA, CONAA', SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', OCONH₂, OCONHA, OCONAA', NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂OA, NASO₂OA, NHCONH₂, NACONH₂, NHCONHA, NACONHA, NHCONAA', NACONAA' y/o =O, en donde también uno, dos o tres grupos C pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂ y/o por grupos NH,
- 35 Q representa H, Carb, Ar o Het,

Carb representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C o cicloalqueno con 3-7 átomos de C, no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta- sustituido por A, OA, OH, SH, SA, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CHO,

COA, SO₂A, CONH₂, SO₂NH₂, CONHA, CONAA', SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', OCONH₂, OCONHA, OCONAA', NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂OA, NASO₂OA, NHCONH₂, NACONH₂, NHCONHA, NACONHA, NHCONAA' o NACONAA',

5 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o penta- sustituido por A, OA, OH, SH, SA, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CHO, COA, SO₂A, CONH₂, SO₂NH₂, CONHA, CONAA', SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', OCONH₂, OCONHA, OCONAA', NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂OA, NASO₂OA, NHCONH₂, NACONH₂, NHCONHA, NACONHA, NHCONAA' o NACONAA',

10 Ar' representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por A, OA, OH, SH, SA, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nfenilo, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CHO, COA, SO₂A, CONH₂, SO₂NH₂, CONHA, CONAA', SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', OCONH₂, OCONHA, OCONAA', NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂OA, NASO₂OA, NHCONH₂, NACONH₂, NHCONHA, NACONHA, NHCONAA' o NACONAA',

15 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N-, O y/o de S, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, OA, OH, SH, SA, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nAr', (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, CHO, COA, SO₂A, CONH₂, SO₂NH₂, CONHA, CONAA', SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', OCONH₂, OCONHA, OCONAA', NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂OA, NASO₂OA, NHCONH₂, NACONH₂, NHCONHA, NACONHA, NHCONAA', NACONAA', SO₂A, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

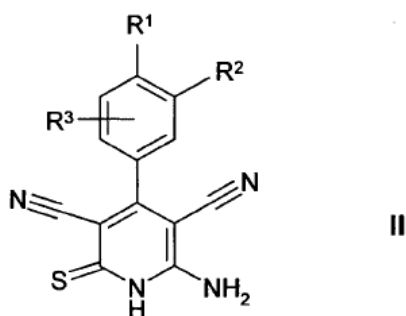
n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

s representa 0 ó 1

20 así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

[0038] Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

25 a) un compuesto de la fórmula II



en donde

R¹, R² y R³ representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

30
$$Y-CO-CH_2-Z \quad III$$

en donde Y posee la representación indicada en la reivindicación 1,

Z representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,

o

b) porque en un compuesto de la fórmula I, uno o varios radical(es) R^1 , R^2 , R^3 y/o Y se convierten en uno o varios radical(es) R^1 , R^2 , R^3 y/o Y,

por ejemplo,

i) reduciendo un grupo nitro a un grupo amino,

5 ii) hidrolizando un grupo éster a un grupo carboxi,

iii) convirtiendo un grupo amino, a través de una aminación reductiva, en un amino alquilado,

iv) alquilando un grupo hidroxilo,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

10 Son objeto de la invención también los hidratos y los solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención pueden presentarse también en formas tautoméricas. La fórmula I comprende todas esas formas tautoméricas.

15 Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se comprenden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

Como derivados profármacos se entienden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

20 Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

25 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

30 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos acordes a la invención, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

35 Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros R_1 , R_2 , R_3 e Y representan lo indicado en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

40 A, así como A', representa preferentemente un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, así como A', de forma especialmente preferente, representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo.

A, así como A', de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo, también fluorometilo, difluorometilo o bromometilo.

5 A, así como A', representa también cicloalquilo. Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

A, así como A', representa también Alk. Alk representa alqueno con 2-6 átomos de C, como por ejemplo vinilo o propenilo.

Cicloalquilalqueno representa por ejemplo ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo o ciclopentiletilo.

10 Alquileo C₁-C₁₀ significa preferentemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno o decileno, isopropileno, isobutileno, sec.-butileno, 1-, 2- ó 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropileno, 1-etilpropileno, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutileno, 1-ó 2-etilbutileno, 1-etil-1-metilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1,1,2-ó 1,2,2-trimetilpropileno, de forma especialmente preferente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno.

15 Alquilenilo significa una cadena de hidrocarburos con 2-10 átomos de C, con dos valencias libres, la cual contiene al menos un enlace doble.

Ac representa acetilo, Bzl representa bencilo, Ms representa -SO₂CH₃.

Y representa OH; OA, preferentemente metoxi; SH; SA, preferentemente metilsulfanilo; amino; NHA, preferentemente metilamino; NAA', preferentemente dimetilamino o dietilamino.

De manera preferente, R¹ representa OH u OA, como por ejemplo metoxi; además H o Hal.

20 De manera preferente, R³ representa H, Hal, OH u OA, como por ejemplo metoxi.

De manera preferente, X representa alquileo C₁-C₁₀ no ramificado o ramificado, no sustituido o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por OA, OH, Ar, OAr, COOH, COOA, C(=O)A, C(=O)Ar, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NHA, NAA', NHCOOA y/o =O, en donde también uno, dos o tres grupos C pueden ser reemplazados por O, S, SO₂ y/o por grupos NH.

25 Ar representa 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-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenil, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 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, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4- clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2- nitro-4-N,N-dimetilamino-o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-dicloroenoilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxi-fenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-Fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

40 De manera preferente, Ar representa por ejemplo un fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por A, OA y/o por Hal.

De manera preferente, Ar' representa por ejemplo un fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal.

45 Het, más allá de otras sustituciones, representa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó

8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

- 5 Het puede representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furil, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furil, tetrahidro-2- o -3-furil, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4- tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-il, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxiifenilo, 3,4-metilendioxiifenilo, 2,3-etilendioxiifenilo, 3,4-etilendioxiifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- o 6-l, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H1,5-benzodioxepina-6- o -7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het, preferentemente, representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de S, que puede ser mono-, di- o trisustituido por Hal, OH, OA, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCOOA y/o =O (oxígeno de carbonilo).

- 20 Het, de forma especialmente preferente, representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de S, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_nAr' y/o por (CH₂)_nCOOA.

En otra forma de ejecución, Het, de forma preferente, representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N-, O- y/o de S, que puede ser mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_nAr' y/o por (CH₂)_nCOOA, donde A representa preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o trifluormetilo.

- 25 En otra forma de ejecución, de manera especialmente preferente, Het representa piperidina, piperazina, pirrolidina, piridina, pirrol o isoxazol no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos por A, (CH₂)_nAr' y/o por (CH₂)_nCOOA, donde A preferentemente representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o trifluormetilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno a varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

- 30 De manera preferente, los compuestos se seleccionan del grupo

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A1"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,5-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2a"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2b"),

- 35 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A3"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A5"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A6"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8b"),

- 40 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanilfenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8c"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8h"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8i"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluorometoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8j"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanil-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8k"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8l"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2-bromo-5-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8m"),

5 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8n"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-metil-3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8o"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-etoxicarbonil-pentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A4"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-etoxicarbonilbutoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-carboxibutoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7a"),

10 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-carboxipentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7b"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-etoxicarbonil-propoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7c"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-carboxipropoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7d"),

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8d"),

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8e"),

15 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluorometoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8f"),

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanilfenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8g"),

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

20 Se consideran especialmente preferentes los compuestos seleccionados del grupo "A1", "A4", "A7", "A7a", "A7b", "A7c", "A21", "A693", así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

25 Los compuestos acordes a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editorial Georg-Thieme, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

30 Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se les aisle de la mezcla reactiva, sino que se les hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos según la invención.

Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos. De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

35 Los compuestos de las fórmulas II y III son conocidos por lo general. Si se trata de compuestos no conocidos, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula III, de manera preferente, Z representa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente de forma reaccionable con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- tolisulfoniloxi). De manera especialmente preferente Z representa Cl.

La reacción tiene lugar de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

De manera preferente, la reacción tiene lugar bajo condiciones básicas. Como bases se consideran adecuados preferentemente los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina o dietanolamina.

La reacción tiene lugar en un disolvente inerte adecuado.

Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

Como disolvente especialmente preferente se considera por ejemplo el agua y/o el tetrahidrofurano.

El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 130° y en especial entre unos 30° y unos 125°.

Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo B. BOC o CBZ).

Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo fenilo R''O- (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo protector de acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos protectores de

hidroxi pueden mencionarse, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde bencilo y terc.- butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH son protegidos preferentemente en forma de sus ésteres de butilo.

5 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloro acético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluensulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

10 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°. La disociación de un éter, por ejemplo de un éter metílico, tiene lugar en un disolvente adecuado, tal como se indicó anteriormente, preferentemente añadiendo tribromuro de boro.

De forma especialmente preferente, la reacción tiene lugar en diclorometano a una temperatura de reacción de entre unos -30° y 50°, normalmente entre -20° y 20°, y especialmente entre -15° y 0°.

15 Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

20 Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo uno o varios radical(es) R¹, R², R³ y/o Y en uno o en varios radicales R¹, R², R³ y/o Y, por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino, por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol, y/o convirtiendo un grupo éster en un grupo carboxi y/o un grupo amino en un amino alquilado a través de una aminación reductiva y/o esterificando grupos carboxi a través de una reacción con alcoholes y/o transformando un cloruro de ácido en una amida ácida a través de una reacción con una amida y/o alquilando un grupo hidroxi por ejemplo con un halogenuro de alquilo.

25 Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o, actualmente, en una base como trietilamina o piridina a una temperatura de entre -60 y +30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

30 Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros

ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que poseen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C₁-C₄) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C₁₀-C₁₈)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C₁-C₄)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifiuoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I según la reivindicación 1 se producen debido a que la forma de la base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales

múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

5 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención según la reivindicación 1, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y, conforme a ello, pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden presentarse en una forma activa racémica u óptica.

15 Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos a través de estrategias químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleados directamente de ese modo en la síntesis.

20 En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectidos (por ej. N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

30 Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

35 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,1 mg a 3 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, 45 asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente seguro, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para su administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación

controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfiáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administrarse por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

10 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, mediante una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

35 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

40 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del ser humano o del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento.

50 No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un

5 peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato del compuesto puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

10 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los quimioterapéuticos, en particular aquellos que inhiben la angiogénesis y con ello el crecimiento y la propagación de células tumorales; se consideran preferentes los inhibidores de receptor VEGF que contienen ribozima y sustancias antisentido, dirigidas a receptores VEGF, así como angiostatina y endostatina.

15 Los ejemplos de agentes antineoplásicos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos acordes a la invención, por lo general contienen agentes alquilantes, antimetabolitos; epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona o complejos de coordinación de platino.

Los agentes antineoplásicos, preferentemente, son seleccionados de las siguientes clases:

antraciclina, sustancia medicinal de la vinca, mitomicina, bleomicina, nucleósidos citotóxicos, epotilona, discodermolida, pteridina, etamsilato y podofilotoxina.

20 En las clases mencionadas, se consideran especialmente preferentes, por ejemplo, la carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro metotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluoruracil, monofosfato de 5- fluorodeoxiuridina, citarabina, 5-azacitidina, tioguanina, azatioprina, adenosina, pentostatina, eritrohidroxiniladenina, cladribina, 6-mercaptapurina, gemcitabina, citosina arabinosida, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina, como por ejemplo etoposida, fosfato de etoposida o teniposida, melfalán, vinblastina, vinorelbina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, docetaxel y paclitaxel. Otros agentes antineoplásicos preferentes son seleccionados del grupo de la discodermolida, epotilona D, estramustina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, bleomicina, gemcitabina, ifosamida, melfalán, hexametilmelamina, tiotepa, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT11, topotecán, arabinosilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolide, indol derivados de piridobenzol, interferonas e interleuquinas.

30 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los antibióticos. Se consideran preferentes los antibióticos seleccionados del grupo dactinomicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina, mitomicina.

35 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de enzimas. Los inhibidores de enzimas considerados como preferentes se seleccionan del grupo de los inhibidores de histona deacetilasas (por ejemplo ácido hidroxámico suberoilánilida [SAHA]) y los inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo ZD 1839 [Iressa]).

40 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inhibidores de exportación nuclear. Los inhibidores de exportación nuclear impiden la expulsión de biopolímeros (por ejemplo de ARN) desde el núcleo de la célula. Los inhibidores de exportación nuclear considerados como preferentes se seleccionan del grupo callistatina, leptomicina B, Ratjadone.

45 Como otros componentes activos del medicamento se consideran preferentes los inmunosupresores. Los inmunosupresores considerados como preferentes se seleccionan del grupo rapamicina, CCI-779 (Wyeth), RAD001 (Novartis), AP23573 (Ariad Pharmaceuticals).

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

50 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

UTILIZACIÓN

10 Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, en especial para seres humanos, en el tratamiento de enfermedades en las cuales la HSP90 desempeña un rol fundamental.

15 Por consiguiente, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para tratar enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel importante.

20 La presente invención comprende la utilización de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales, como por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas; enfermedades virales, donde el patógeno viral es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II); para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación como artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal; fibrosis quística; enfermedades asociadas a la angiogénesis como por ejemplo retinopatía diabética, hemangioma, angiogénesis endometrial y tumoral; enfermedades infecciosas; enfermedades autoinmunes; isquemia; para la estimulación de la regeneración nerviosa; enfermedades fibrogénicas, como por ejemplo esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

40 Los compuestos acordes de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden detener el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia de tumores.

45 La presente invención comprende además la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para proteger a las células normales contra la toxicidad ocasionada por la quimioterapia, así como para el tratamiento de enfermedades, en las cuales el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación es un factor causal principal, como por ejemplo en el caso de tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

50 La presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades cardiovasculares y de caquexia.

En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos acordes a la invención de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente seguros para la preparación de un medicamento para la modulación de la HSP90, donde la actividad de HSP90 biológica modulada provoca una reacción inmune en un individuo, transporte de proteínas desde el retículo endoplasmático,

recuperación de estrés hipóxico/anóxico, recuperación de desnutrición, recuperación de estrés térmico, o combinaciones de los mismos, y/o donde el trastorno se trata de una clase de cáncer, una enfermedad infecciosa, un trastorno acompañado de un transporte de proteínas defectuoso desde el retículo endoplasmático, un trastorno acompañado de isquemia/reperfusión, o combinaciones de los mismos, donde el trastorno acompañado de isquemia/reperfusión es consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, miedo, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

En otra forma de ejecución, la presente invención hace referencia también a la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemia a consecuencia de un paro cardíaco, asistolia, y arritmias ventriculares, operación del corazón, operación con bypass cardiopulmonar, trasplante de órganos, lesión de la médula espinal, traumatismo de cabeza, ataque de apoplejía, ataque de apoplejía tromboembólico, ataque de apoplejía hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonía, hipoglicemia, estado de epilepsia, un ataque epiléptico, ataque de ansiedad, esquizofrenia, un trastorno degenerativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o estrés en caso de recién nacidos.

Procedimiento de prueba para la medición de inhibidores de la HSP90

El enlace de la geldanamicina o de la 17- alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17AAG) y su inhibición competitiva en HSP90 puede ser utilizado para determinar la actividad inhibitoria de los compuestos acordes a la invención (Carreras y otros, 2003, Chiosis y otros, 2002). En casos particulares se utiliza un ensayo de unión radioligante. Como radioligante se utiliza 17- alilamino geldanamicina, [3H]17AAG, marcada con tritio. Este ensayo de unión de filtro permite una búsqueda dirigida hacia los inhibidores que interfieren con el punto de unión del ATP.

25 Material

HSP90 α humana recombinante (E. coli exprimida, 95% de pureza); [3H]17AAG (17-allilamino-geldanamicina, [allilamino-2,3-³H. Actividad específica: 1,11x10¹² Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampón de filtrado HEPES (50 mM HEPES, pH 7,0, 5mM MgCl₂, BSA 0,01%) multimonitor-FB (1 μ m) placa de microtitulación (Millipore, MAFBNOB 50).

30 Método

Las placas microtituladoras de 96 pocillos primero son lavadas y cubiertas con 0,1 % de polietilenimina.

La prueba es realizada bajo las siguientes condiciones:

Temperatura de reacción 22°C

Tiempo de reacción: 30 min., agitar a 800 upm

35 Volumen de la prueba: 50 μ l

Concentraciones finales:

50 mM HEPES-HCl, pH7,0, 5 mM MgCl₂, 0,01 % (w/v) BSA

HSP90: 1,5 μ g/ensayo

[3H]17AAG: 0,08 μ M.

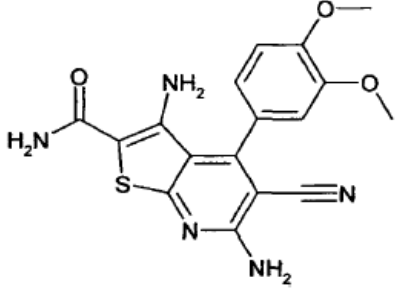
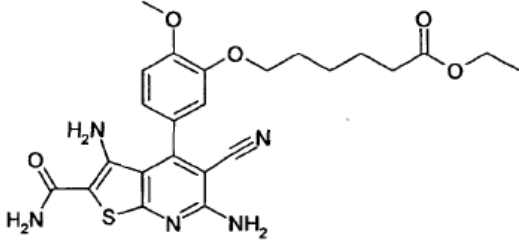
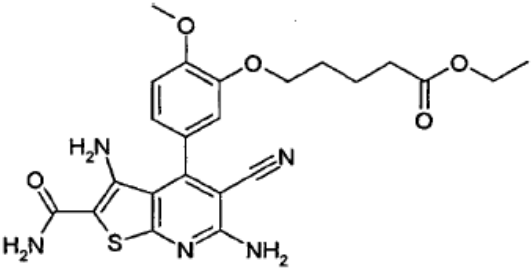
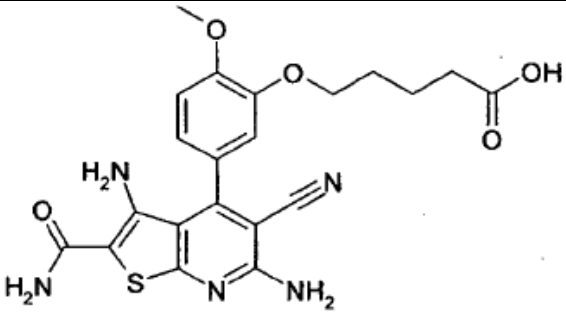
40 Al finalizar la reacción, el líquido sobrenadante en la placa microtituladora es aspirado con la ayuda de un conjunto de tubos de vacío (Multiscreen Separation System, Millipore) y el filtro es lavado dos veces.

Las placas microtituladoras son medidas en un contador beta (Microbeta, Wallac) con centelleador (Microscint 20, Packard).

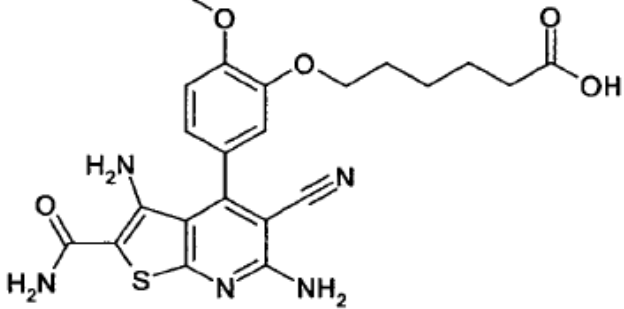
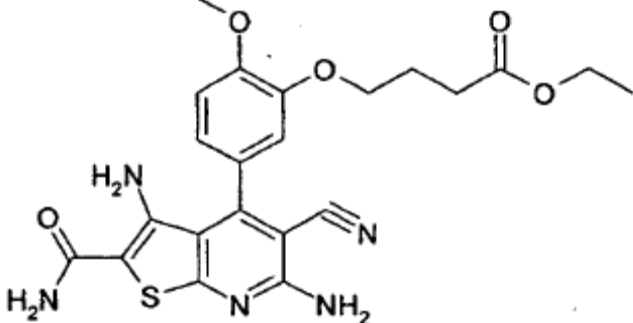
ES 2 462 923 T3

En base a los valores por "conteo por minuto"- se determina el % del control y, en base a ello, se calcula el valor IC-50 de un compuesto.

Tabla A Inhibición de la HSP90

Compuesto N°	Fórmula	IC ₅₀ [mol/l]
"A1"		1.00E-06
"A4"		2.5E-06
"A7"		1.5E-06
"A7a"		6.5E-07

(continuación)

Compuesto N°	Fórmula	IC50 [mol/l]
"A7b"		8.9E-07
"A7c"		1.3E-06

5 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Condiciones LC-MS (cromatografía líquida - espectrometría de masas)

10 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z; fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2.4 ml/Min. El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75ml/Min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

15 Disolvente: LiChrosolv-Qualität de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0,01% TFA)

Disolvente B: ACN (0.008% TFA)

Gradiente:

20% B → 100% B: 0 min a 2,8 min

20 100% B: 2,8 min a 3.3 min

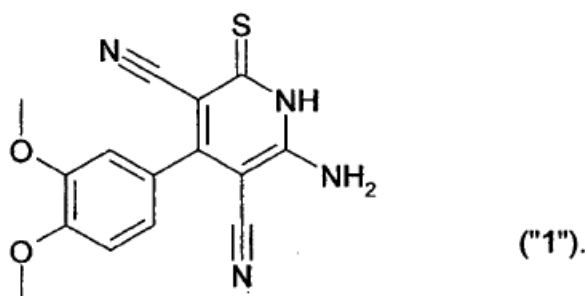
100%B →20%B: 3.3 min a 4 min

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

Ejemplo 1

5 Producción de 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A1"):

1.1 Una solución de 1 0 g 3,4-dimetoxibenzaldehído en 100 ml de etanol se mezcla con 12,1 g de cianotioacetamida. A continuación se agregan a modo de goteo 10 ml de 4-metilmorfolina y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se calienta a reflujo durante 4 horas. Con HCl al 10 % en peso se regula un pH de 5,0 y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El material precipitado se separa, se lava con etanol y n-heptano y se seca. Se obtienen 9,2 g de 6-amino-3,5-diciano-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-tioxo-1,2-dihidro-piridina ("1")



1.2 Una solución de 1 g de "1" en 5 ml de DMF se mezcla con 255 μ l de KOH acuoso al 47 % en peso. Se agregan 300 mg de 2-cloracetamida y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se mezcla con otros 255 μ l de KOH acuoso al 47 % en peso y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 4 horas a 100°. El material precipitado se separa, se lava con agua y se seca. Se obtiene 1,0 g de "A1".

De forma análoga se obtienen los compuestos

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2"), R_f 1.179, MW 370.4;

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,5-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2a"), R_f 1.149, MW 370.4;

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2b"), R_f 1.134, MW 370.4;

20 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A3"), R_f 0.857, MW 356.4;

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A5"), R_f 1.011, MW 400.4;

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A6"), R_f 1.130, MW 400.4;

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8a"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8b"),

25 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanilfenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8c"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8h"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8i"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8j"),

2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanil-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8k"),

30 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8l"),

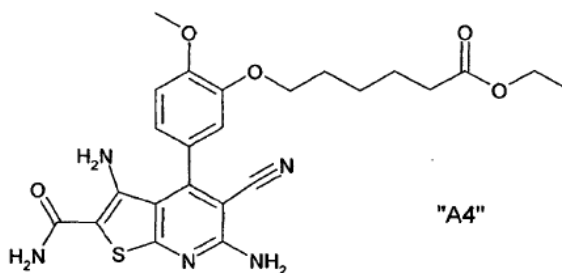
2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2-bromo-5-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8m"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8n"),

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-metil-3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8o").

Ejemplo 2

- 5 Producción de 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-etoxicarbonilpentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A4"):



- 10 2.1 Una mezcla de 100 mg de "A3", 60 µl de éster metílico de ácido bromo hexanoico, 100 mg de carbonato de potasio y 1 ml de DMF se agita durante 4 horas a 50°. Se coloca todo en 20 ml de agua, se separa el material precipitado y se seca. Se obtienen 129 mg de "A4", R_f 1.569, MW 498.6.

De forma análoga se obtiene el compuesto

- 15 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-etoxicarbonil)butoxi]-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7"), R_f 1.450, MW 484.5. A partir de "A7", a través de la hidrólisis del éster en NaOH/metanol se obtiene el compuesto 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-carboxibutoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7a"), R_f 1.531, MW 456.5.

A partir de "A4", a través de la hidrólisis del éster en NaOH/metanol, se obtiene el compuesto

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-carboxipentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7b"), R_f 1.612, MW 470.5.

De forma análoga se obtiene el compuesto

- 20 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-etoxicarbonil-propoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7c"), R_f 1.366, MW 470.5

y a partir de éste

2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-carboxipropoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina (A7d).

Ejemplo 3

- 25 De manera análoga al ejemplo 1, a través de la reacción de "1" y éster metílico de ácido cloroacético se obtiene el compuesto 2- metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina (ejemplo de referencia) ("A8bis").

De forma análoga se obtienen los compuestos

2-etoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina (ejemplo de referencia) ("A9"),

- 30 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8d"),

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8e"),

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluorometoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8f").

2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanilfenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8g").

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 Una solución de 100 g de una sustancia activa conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Una mezcla de 20 g de una sustancia activa conforme a la invención se funde 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 sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1g de una sustancia activa conforme a 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 doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 02 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

- 25 De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de sustancia activa son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de sustancia activa conforme a la invención es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

Bibliografía complementaria:

- 35 Argon Y y Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495-505 Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

- 40 Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13-16.

- Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", *Analytical Biochem.*, Vol 317, pp 40-46.
- 5 Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ y Lee W-H. 1996 "A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 16, pp. 4691-4699.
- Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L y Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.
- 10 Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezio H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase". *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp 3555-3564.
- Conroy SE y Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.
- 15 Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB y Toft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305 -3312.
- Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.
- 20 Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D y Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.
- Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C y Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma, *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.
- 25 Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P y Clarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.
- Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-0, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
- 30 Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC y Luqmani YA. 1992 "Clinical Jolly C y Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 1564-1572.
- 35 Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", *Cancer*, Vol. 85, pp. 1649-1657.
- Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, y Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bisacetalo-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", *Cancer Research*, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.
- 40 Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG y Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 91, pp. 1940-1949.
- 45 Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", *Jap. J. Cancer Res.*, Vol. 92(12), 1342-1351.
- Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of srtransformed fibroblasts, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, Vol. 56, pp. 538-539.

- Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT y Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", *Oncogene*, Vol. 6, pp. 1125-1132.
- 5 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M y Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, pp. 37181-37186.
- Marcu MG, Schulte TW y Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 92, pp. 242-248.
- 10 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB y Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", *Cancer Res.*, Vol. 60, pp. 2232-2238.
- Neckers L, Schulte TW and Momnaaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", *Invest. New Druqs*, Vol. 17, pp. 361-373.
- 15 Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A y Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, Vol. 38, pp. 308.
- Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", *EMBO J.*, Vol. 17, pp. 4829-4836.
- 20 Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Vol. 37, pp. 297-326.
- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", *Cell*, Vol. 90, pp. 65-75.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW y Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerization of the N-terminal domains", *EMBO J.*, Vol. 19, pp. 4383-4392.
- 25 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW y Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pp. 260-266.
- Rutherford SL y Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.
- 30 Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM y Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.
- Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D y Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.
- 35 Schulte TW y Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.
- Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", en: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.
- 40 Smith DF, Whitesell L y Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.
- Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D y Donner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU y Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.

Supko JG, Hickman RL, Grever MR y Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.

5 Tytell M y Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", *Emerging Therapeutic Targets*, Vol. 5, pp. 267-287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T y Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 6, pp. 2198-2206.

10 Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761 Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE y Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Vol. 91, pp. 8324-8328.

15 Yorgin y otros 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", *J. Immunol.*, Vol 164(6), pp. 2915-2923.

Young JC, Moarefi I y Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", *J. Cell. Biol.*, Vol. 154, pp. 267-273.

Zhao JF, Nakano H y Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", *Oncoqene*, Vol. 11, pp. 161-173.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A1"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2"),
- 5 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,5-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2a"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A2b"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A3"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A5"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2,3,4-trimetoxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A6"),
- 10 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8a"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8b"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanil-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8c"),
- 2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8h"),
- 2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8i"),
- 15 2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8j"),
- 2-((N-metil-aminocarbonil)-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanil-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8k"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4,5-dimetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8l"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(2-bromo-5-hidroxi fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8m"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-difluormetoxi-3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8n"),
- 20 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(4-metil-3-hidroxifenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8o"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-etoxicarbonil-pentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A4"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-etoxicarbonil-butoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(4-carboxibutoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7a"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(5-carboxipentiloxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7b"),
- 25 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-etoxicarbonil-propoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina ("A7c"),
- 2-aminocarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-[3-(3-carboxipropoxi)-4-metoxi-fenil]-tieno[2,3-b]piridina (A7d),
- 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8d"),
- 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8e"),
- 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-trifluormetoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8f").
- 30 2-metoxicarbonil-3,6-diamino-5-ciano-4-(3-hidroxi-4-metilsulfanil-fenil)-tieno[2,3-b]piridina ("A8g"),

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5 2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la HSP90 desempeñan un papel fundamental.

10 4. Utilización según la reivindicación 3 de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades tumorales, enfermedades virales, para la inmunosupresión en caso de trasplantes, enfermedades inducidas por inflamación, fibrosis quística, enfermedades asociadas a la angiogénesis, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, isquemia, enfermedades fibrogenéticas,

para estimular la regeneración nerviosa,

para inhibir el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral,

para la protección de las células normales contra la toxicidad causada por quimioterapia,

20 para el tratamiento de enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación.

25 5. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades tumorales son fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfagiosarcoma, linfagioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de próstata, carcinoma espino-celular, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas cebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del tracto biliar, corioncarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de las cadenas pesadas.

35 6. Utilización según la reivindicación 4, donde el patógeno viral de las enfermedades virales es seleccionado del grupo compuesto por hepatitis tipo A, hepatitis tipo B, hepatitis C, influenza, varicela, adenovirus, herpes tipo simple I (HSV-I), herpes tipo simple II (HSV-II), peste bovina, rinovirus, echovirus, rotavirus, virus sincitial respiratorio (RSV), papilomavirus, papovavirus, citomegalovirus, echinovirus, arbovirus, hantavirus, virus de Coxsackie, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, poliovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) y virus de inmunodeficiencia humana tipo II (HIV-II).

40 7. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades inducidas por inflamación son artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

8. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades asociadas a la angiogénesis son retinopatía diabética, hemangiomas, angiogénesis endometrial y tumoral.

9. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades fibrogenéticas son esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, cirrosis hepática, formación queloide, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar.

45 10. Utilización según la reivindicación 4, donde las enfermedades en las cuales el factor causal principal es el plegamiento incorrecto de proteínas o la agregación son la tembladera, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer.

50 11. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

12. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,

5 y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.