

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 966**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09768290 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2373662**

54 Título: **Derivados de tieno[3,2-c]piridina como inhibidores de quinasas para uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120281 P

08.07.2009 US 223760 P

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

16.12.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau , BS**

72 Inventor/es:

**MICHAELIDES, MICHAEL, R. ;
FREY, ROBIN, R. y
CURTIN, MICHAEL, L.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 524 966 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 tieno[3,2-c]piridina como inhibidores de quinasas para uso en el tratamiento del cáncer

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben proteínas quinasas tales como las quinasas Aurora y las familias VEGFR y PDGFR de quinasas, y que tienen un perfil de seguridad mejorado debido a la inhibición de CYP3A4 a baja concentración, a las composiciones que contienen los compuestos, y a los compuestos para uso en el tratamiento enfermedades.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias que se ha enviado mediante EFS-Web y se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 5 de marzo de 2010, se denomina 9714WO01.txt, y tiene un tamaño de 943 bytes.

Antecedente de la invención

La mitosis es un proceso por el cual una copia completa de un genoma duplicado se separa mediante el aparato de microtúbulos del huso mitótico en dos células hijas. Se ha encontrado que las quinasas aurora, reguladores mitóticos clave para la estabilidad del genoma, se expresan en exceso en tumores humanos. Existe por tanto una necesidad conocida en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban las quinasas Aurora, composiciones que comprenden los inhibidores y los métodos de tratamiento de enfermedades durante los cuales las quinasas Aurora están desreguladas o se expresan en exceso.

La fosforilación reversible de proteínas es uno de los mecanismos bioquímicos principales que median en la señalización de células eucariotas. Esta reacción está catalizada por las proteínas quinasas que transfieren el grupo g-fosfato del ATP a grupos hidroxilo en las proteínas diana. Existen 518 de las mencionadas enzimas en el genoma humano de las cuales ~90 catalizan selectivamente la fosforilación de los grupos hidroxilo de la tirosina. Las tirosina quinasas citosólicas residen intracelularmente mientras que los receptores de las tirosinas quinasas (RTK) tienen dominios extracelulares e intracelulares y funcionan como receptores superficiales celulares que se extienden por la membrana. De este modo, Los RTK median las respuestas celulares a señales ambientales y facilitan una amplia gama de procesos celulares que incluyen la proliferación, la migración y la supervivencia.

Las rutas de señalización de RTK están normalmente muy reguladas, además se ha demostrado que su activación en exceso estimula el crecimiento, la supervivencia y la metástasis de células cancerosas. La desregulación en la señalización de RTK se produce a través de la expresión en exceso génica o la mutación y se ha correlacionado con la progresión de diversos cánceres humanos.

La familia de receptores de VEGF (VEGFR) consiste en tres RTK, KDR (receptor que contiene el dominio de inserción de la quinasa; VEGFR2), FLT1 (Tirosina quinasa tipo Fms; VEGFR1), y FLT4 (VEGFR3). Estos receptores median la función biológica de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A, -B, -c, -D, -E y el factor de crecimiento placentario (PIGF)), una familia de glicoproteínas homodiméricas que se une a los receptores de VEGF con afinidades variables.

KDR es el mediador principal de los efectos mitógenos, angiogénicos y potenciadores de la permeabilidad de VEGF-A, que se denomina a partir de ahora en el presente documento VEGF. Muchos tipos de células diferentes pueden producir VEGF, además, su actividad biológica está limitada predominantemente a la vasculatura por medio de la expresión de KDR selectiva de células endoteliales. De forma no sorprendente, el eje VEGF/KDR es un mediador principal de la angiogénesis, el medio por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos preexistentes.

FLT1 se une a VEGF, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario. FLT1 se expresa sobre la superficie de las células del músculo liso, monocitos y citoblastos hematopoyéticos además de células endoteliales. La activación de la señalización de FLT1 da como resultado la movilización de células endoteliales progenitoras derivadas de médula ósea que se dirigen hacia los tumores donde contribuyen a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

FLT4 media en la señalización de VEGF-c y VEGF-D, que media en la formación de vasos linfáticos asociados a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos son una de las rutas por las cuales las células cancerosas se diseminan desde los tumores sólidos durante la metástasis.

La familia de receptores de PDGF (PDGFR) consiste en cinco RTK, PDGFR-a y -b, CSFIR, KIT, y FLT3.

Las isoformas a y b de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se producen como homodímeros o heterodímeros a/b y se encuentran más comúnmente sobre la superficie de fibroblastos y células del

músculo liso. PDGFR-b contribuye a la angiogénesis tumoral a través de la proliferación y migración de pericitos, las células periendotheliales que se asocian con y estabilizan vasos sanguíneos inmaduros. En gliomas, la estimulación autocrina de PDGFR ocasionada mediante la expresión simultánea de los receptores de PDGF y PDGF, media en la proliferación y supervivencia de células tumorales.

5 CSF-1R está codificado por el homólogo celular del oncogén retrovívico *v-fins* y es un regulador principal del desarrollo de macrófagos. Los macrófagos son componentes frecuentes del estroma tumoral y se ha mostrado que modifican la matriz extracelular de una manera beneficiosa para el crecimiento y la metástasis tumoral.

10 KIT se expresa por células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales y por células marcapasos en el intestino (células intersticiales de Cajal). Esto contribuye a la progresión tumoral mediante dos mecanismos generales, concretamente, la estimulación autocrina por su ligando, el factor citoblástico (SCF), y a través de mutaciones que dan como resultado una actividad quinasa independiente de ligando.

15 FLT3 se expresa normalmente en citoblastos hematopoyéticos donde su interacción con el ligando de FLT3 (FL) estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los citoblastos. Además de expresarse en exceso en diversas células de leucemia, FLT3 está mutado frecuentemente en neoplasias hematológicas malignas en donde aproximadamente un tercio de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) hospeda mutaciones activadoras.

20 Es por tanto deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular mediante la modulación de las tirosina quinasa para regular y modular la proliferación, diferenciación, o metabolismo celular anómalo o inadecuado. En particular, sería beneficiosa la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina quinasa que es esencial para los procesos angiogénicos o la formación de la hiperpermeabilidad conducente a enema, ascites, efusiones, exudados, y extravasación macromolecular y deposición de la matriz así como los trastornos asociados.

Los fármacos administrados se eliminan desde el cuerpo tanto mediante excreción como mediante metabolismo para producir uno o más metabolitos. Una clase de enzimas metabolizantes que es particularmente importante en el metabolismo de los fármacos es la familia de enzimas del citocromo P450 (conocido también como CYP o P450). Esta es una gran familia de isoenzimas que se ha dividido en aproximadamente 15 subfamilias. La subfamilia CYP3A, que incluye CYP3A4, 3A5, 3A7 y 3A43 es responsable del metabolismo de aproximadamente el 60 % de fármacos terapéuticos conocidos. CYP3A4 en concreto es la isoenzima CYP más abundante en hígado e intestino y está implicada en el metabolismo de más del 50 % de los fármacos utilizados clínicamente (Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P455 3A4 by Therapeutic Drugs. Clin. Pharmacokinct, 2005, 44, 279-304). Al igual que otras enzimas CYP CYP3A4 es susceptible de inhibición reversible o pseudoirreversible o irreversible (según el mecanismo) (Time-dependent CYP Inhibition. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007, 3, 51-66). Su baja especificidad de sustrato convierte las enzimas CYP en susceptibles a la inhibición por una amplia variedad de fármacos estructuralmente distintos.

40 Como resultado de la inhibición de CYP, se pueden producir cambios bruscos con un agente administrado simultáneamente en un individuo que conducen a un aumento o disminución sustanciales en la sangre y en las concentraciones tisulares de un fármaco o metabolito. Estos tipos de cambios pueden alterar el perfil de seguridad y eficacia del fármaco en las vías profundas, especialmente los fármacos con una ventana terapéutica estrecha. Tal como se ha reseñado en las directrices de la FDA para la industria, se requiere una evaluación detallada del potencial de inhibición de CYP de todos los nuevos fármacos candidatos (Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in Vitro. US FDA abril de 1997).

50 Este problema de la interacción fármaco-fármaco es muy importante en el tratamiento oncológico ya que los pacientes se tratan normalmente con múltiples fármacos. De esta manera, reducir el riesgo de dicha interacción es una importante consideración en el desarrollo de tratamientos novedosos contra el cáncer.

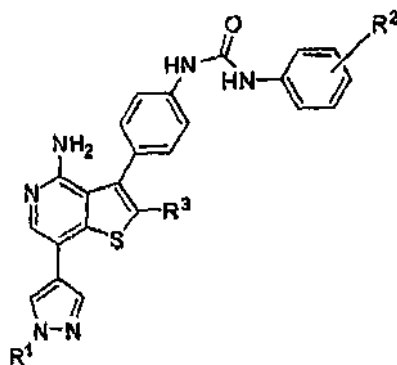
Aunque los compuestos de tienopiridina descritos en el documento W02005/010009 muestran una potente inhibición de las quinasa Aurora y PDG- FR/VEGFR, pueden ser también inhibidores de CYP3A4. La presente invención se refiere a novedosas tienopiridinas de fórmula I, que mantienen una potente inhibición tanto de las quinasa Aurora como de la familia de quinasa que abarca PDGFR y VEGFR y demuestran también al menos una reducción de 10-30 veces en la inhibición de CYP3A4. Como los compuestos de la presente invención tienen una inhibición de CYP3A4 significativamente reducida, se espera que muestren una baja predisposición a la interacción fármaco-fármaco.

60 Además de la reducción en la inhibición de CYP, los compuestos de la invención han demostrado su utilidad en ensayos adicionales utilizados para evaluar la adecuabilidad de los compuestos como fármacos candidatos. Por ejemplo, los compuestos de la invención demuestran su potencia en ensayos de células completas (por ejemplo, en el ensayo de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y el ensayo que mide la fosforilación de la histona D3 y la inducción de la poliploidía) y las propiedades farmacocinéticas adecuadas (por ejemplo, el aclaramiento oral y la biodisponibilidad oral), la eficacia *in vivo* (por ejemplo, el modelo de edema uterino, los modelos del flanco de roedores y tumores ortotópicos), seguridad cardiovascular, evaluaciones del SNC y ensayos

gastrointestinales.

Sumario de la invención

5 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



donde

10

R¹ es hidroxialquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, halo, y haloalcoxi; y

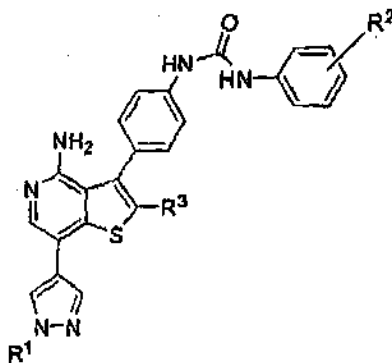
15

R³ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización más se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican la mediación, la expresión en exceso o la desregulación de

20

quinasas en un mamífero.



donde

25

R¹ es hidroxialquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, halo, y haloalcoxi; y

30

R³ es hidrógeno o alquilo.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con radioterapia para uso en el tratamiento del neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiocarcinoma,

35

40

liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilm en un mamífero.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea, solo o en combinación con radioterapia para uso en el tratamiento del neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomyosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilm en un mamífero.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de la *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-difluorometoxi)urea, solo o en combinación con radioterapia para uso en el tratamiento del neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos t aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, carcinoma testicular de células germinales, glioma, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomyosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagoendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores de testículos, cáncer de útero y tumor de Wilm en un mamífero.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*'-(3-metilfenil)urea, sola o en combinación con radioterapia para uso en el tratamiento del neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma,

mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, 5
 10
 15
 20

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c] piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea, sola o 25
 30
 35
 40
 45

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-[4-(4-amino-7-{1-(2S)-2,3-dihidroxi-propil}-1H-pirazol-4-il)tieno [3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N'-(4-metoxifenil)urea, sola o 50
 55
 60
 65

rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilm en un mamífero.

5 Otra realización se refiere a las composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

10 Otra realización se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

15 Otra realización se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

20 Otra realización se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-metilfenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

25 Otra realización se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

30 Otra realización se refiere a composiciones que comprenden un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de una *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*'-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

35 Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento de enfermedades que implican mediación, la expresión en exceso o la desregulación de quinasas en un mamífero.

40 Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de la *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento de enfermedades que implican mediación, la expresión en exceso o la desregulación de quinasas en un mamífero.

45 Otra realización más se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento de enfermedades que implican mediación, la expresión en exceso o la desregulación de quinasas en un mamífero.

50 Otra realización más se refiere al tratamiento de enfermedades que implican mediación, expresión en exceso o desregulación de quinasas en un mamífero. Una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-metilfenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en,

55 Otra realización más se refiere al tratamiento de enfermedades que implican mediación, expresión en exceso o desregulación de quinasas en un mamífero. Una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en,

60 Otra realización más se refiere al tratamiento de enfermedades que implican mediación, expresión en exceso o desregulación de quinasas en un mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional solo o en combinación con radioterapia para el uso en,

65

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central , leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocimatosi pediátrica derivada de blastoma, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(3-(fluorofenil)urea, solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central , leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocimatosi pediátrica derivada de blastoma, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]urea, solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central , leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico derivado de mielocitomatosis, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxipropil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-metilfenil)urea, solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central , leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocimatosi pediátrica derivada de blastoma, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c] piridin-3-il}fenil)-N'-(4-metoxifenil)urea, solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central , leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico derivado de mielocitomatosis, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c] piridin-3-il}fenil]-N-(4-metoxifenil)urea, solo o en combinación con radioterapia para el uso en el tratamiento del cáncer o neoplasia pediátrica tal como un rabsomiosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabsomiosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocimatososis pediátrica derivada de blastoma, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rabsomiosarcoma pediátrico, y cáncer de linfocitos T pediátrico tal como linfoma y cáncer de piel.

Otra realización más se refiere a los compuestos

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(3-fluorofenil)urea;
 N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-[4-(difluorometoxi)fenil]- urea;
 N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(3-metilfenil)urea;
 N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(4-metoxifenil)urea; y
 N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(4-metoxifenil)urea y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(3-fluorofenil)urea.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)urea.

Otra realización se refiere a la N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(3-metilfenil)urea.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(4-metoxifenil)urea.

Otra realización más se refiere a la N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(4-metoxifenil)urea.

Otra realización más se refiere a un compuesto de fórmula I, y las sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(3-fluorofenil)urea, y las sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(4-(difluorometoxi)fenil)urea, y las sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(3-metilfenil)urea, y las sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N-(4-metoxifenil)urea, y las sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización más se refiere a la N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil]-N-(4-metoxifenil)urea, y las sales terapéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Los restos variables de los compuestos del presente documento están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden realizar de manera específica.

Se supone que se entenderá que se mantienen las valencias correctas para todos los restos y combinaciones de los mismos, y que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos restantes.

También se supone que se entenderá que una realización concreta de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente que en otra realización específica que tenga el mismo identificador.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, se refiere a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalcoxi", que se ha usado en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, sustituido con al menos un halógeno, tal como se ha definido en el presente documento.

El término "hidroxi", que se ha usado en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo.

El término "KDR" significa un receptor del dominio de inserción de la quinasa (un receptor de la tirosina quinasa de tipo III) y se conoce también como FLK1, VEGFR, VEGFR2, y CD309.

El término "VEGFR" significa receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

El término "PDGFR" significa receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica en configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chcm. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asiméricamente sustituidos en con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. Los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85 % - 90 %, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95 % - 99 %, y aún más preferiblemente y exceso de más de aproximadamente 99 %. Por consiguiente, la presente invención pretende abarcar mezclas racémicas y diastereómeros relativos y absolutos de los compuestos de la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de un orden mayor en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las Reglas de Prioridad Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z".

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, pero sin limitación, ceto-enol, fenol- ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o compuestos de ion híbrido. Las sales de los compuestos que tienen la Fórmula I se preparan durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición de ácido son aquellas derivadas de la reacción de un compuesto de la presente invención con ácido. De acuerdo con ello, se entiende que las sales que incluyen sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besylate), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobional, lactato, malcato, mesitileno-sulfonato, metanosulfonato, naftileno-sulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, paratolueno-sulfonato y undecanoato de los compuestos de la presente invención están abarcadas por la presente invención. Las sales de adición de base de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos de la presente invención con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Se pueden administrar compuestos que tienen la Fórmula I, por ejemplo, por vía bucal, por vía oftálmica, por vía oral, por vía osmótica, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal intraesternal, intravenosa, subcutánea), por vía rectal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía vaginal e intraarterial así como mediante inyección intraarticular, infusión, y colocación en el cuerpo, tales como, por ejemplo, la vasculatura.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto que tiene la fórmula I dependen del receptor del tratamiento, la enfermedad tratada y la gravedad de la misma, la composición que comprende esta, el momento de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la potencia, su tasa de aclaramiento y si el fármaco se administra simultáneamente con otro, o no. La cantidad de un compuesto que tiene la Fórmula I utilizada

para preparar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una monodosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en monodosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

5 Los compuestos que tienen la fórmula I se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumantes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes de esterilización, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, sus mezclas y similares.

10 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía oral incluyen, pero no se limitan a, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácido graso, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, suero salino isotónico, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de potasio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol de tetrahidrofurfurilo, triglicéridos, agua, sus mezclas y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía oftálmica u oral incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, sus mezclas y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía osmótica incluyen, pero no se limitan a, clorofluorocarbonos, etanol, agua, sus mezclas y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se van a administrar por vía parenteral incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, sus mezclas y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención que se va a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, sus mezclas y similares.

Se espera que los compuestos que tienen la fórmula 1 sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, anticuerpos, antiproliferativos, inhibidores de la quinasa Aurora, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), inhibidores de la Ber-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (enlazador biespecífico de linfocitos T), modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, los DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia vírica (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores históricos de la desacetilasa (HDAC), tratamientos hormonales, sustancias inmunológicas, antibióticos que intercalan proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), inhibidores de quinasa, inhibidores de la diana mamífera de la rapamicina, inhibidores de las quinasas regulados por señalización extracelular activada por mitógenos del microARN, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la polimerasa de la poliADP (adenosina difosfato)-ribosa (PARP), compuestos para quimioterapia de platino, inhibidores análogos de la quinasa polo (Plk), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, combinaciones de los mismos y similares.

Un anticuerpo BiTE es un anticuerpo biespecífico que se dirige a los linfocitos T para atacar las células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Los anticuerpos BiTE ilustrativos incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares.

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no deberían anular la actividad celular, sino en su lugar proporcionan una estabilidad aumentada y/o un aumento en la potencia celular. Los ejemplos de modificación química incluyen grupos fosforilados, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos o una de sus combinaciones. El ARNip puede tener longitudes (10-200 pb) y estructuras variables (en horquillas, hebras monocatenarias/bicatenarias, protuberancias, hendiduras/huecos, emparejamientos incorrectos) y procesarse en la célula para proporcionar el silenciamiento del gen activo. En determinadas realizaciones, un ARNip bicatenario (dsARN) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra directa o en la de sentido contrario, así

como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada.

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente están diseñadas mediante ingeniería genética para tener tres o más sitios de unión a antígeno y por lo general son anticuerpos que no se producen naturalmente. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión que se puede unir a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio doble variable (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos, es decir, que se pueden unir a un antígeno o multiespecíficos, es decir, que se pueden unir a dos o más antígenos. Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicados en una unión a antígeno por cada sitio de unión a antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfan, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KN-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de la mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de la tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento 2 de la insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de la trombospondina, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular epitelial (VEGFR), y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitadina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN[®] (melfalano), mercaptopurina, ribósido 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido de sentido contrario que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPT-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclox) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, roscovitina-R), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas dirigidas contra EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GN-572016 (ionafarnib), GN-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER2), anticuerpo biespecífico dirigido contra HRR/2neu, B7.her21gG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, S-275, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano dirigido contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 5 Los inhibidores de proteínas de la apoptosis incluyen ApoMab (un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 madurado por afinidad completamente humano), anticuerpos que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (por ejemplo, agonistas de los receptores proapoptóticos DR4 y DR5), conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), IIGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y tratuzumab.
- 10 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.
- 15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalate), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (ketoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 20 Los compuestos para quimioterapia de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PAR-APLATIN[®] (carboplatino), satraplatino y similares.
- Los inhibidores de la quinasa análoga a polo incluyen BI-2536 y similares.
- 25 Los análogos de la tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, 1M-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GN-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) y similares.
- 30 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS[®] (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomycin, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptoizocina, VALSTAR[®] (valubicina), zinostatina y similares.
- 35 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotequina, amonafide, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (irinotecan clorhidrato), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimitecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.
- 40 Los anticuerpos incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD-40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), IUUMAX-cD4[®] (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGFIR, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y similares.
- 45 Los tratamientos hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASIN[®] (exemestano), arzoxifenc, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (catorelix), degarelix, desloreline, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMA-RA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuprólido, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarclix), prednisona, PROPECIA[®] (finasteride), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de Histrelina), VETORil[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.
- 50 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (aliretinoina), ATRAGEN[®] (tretinoína liposómica), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 60 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- 65 Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de sustancia inmunológicas incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b), o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN[®] (tasonermin), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), decarbazina, denileukina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-cTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MY-LOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-cL, OVAREX[®] (oregovomab), pentumomab (Y-mu1IMFG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukina, THERACYS[®] (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (compuesto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleukina), ZADAXIN[®] (timalfasin), ZE-NAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento, o diferenciación de las células de los tejidos para dirigir las a tener actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibaniloPF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA[®] (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR[®] (gemcitabina), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATil[™] (triacetil uridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS[®] (tioguanina) y PURI-Netol[®] (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862, N-(2-((4-hidroifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar como radiosensibilizantes que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia y una radioterapia con fuentes protegidas y sin proteger, y similares.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula I se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN[®] (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poly I:poly C12U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleukina), CEPLENE[®] (diclorhidrato de histamina), CERVARIX[®] (vacuna de virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN[®] (hidroxidorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CYPAT[™] (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica asociada mediante un enlazador a His-Ala con el factor del crecimiento epidérmico) o TransMID-107R[™] (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxaneno-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción de liposomas T4N5), discodermólido, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante del virus del papiloma humano cuativalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX[®] (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibrandónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredkina besudotox), exotoxina IL-13 de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®](AE-941), NEUTREXIN[®] (glucouronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (vacuna para el tratamiento del melanoma), ONCOVAX[®] (vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecán), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de aglicona procedentes del ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, Interferón A pegilado, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REV-LIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanrotide), SORIATANE[®] (acitretina), estauosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXIN[®] (DIIA-paclitaxel), TEL-CYTA[®] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesimalifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), thimitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolona), TNFERADE[™] (adenovector: ADN portador que contiene el gen del factor- α de necrosis tumoral), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentan), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ukraina (derivado de alcaloides procedente de la planta de celandina mayor), vitaxina (anticuerpo dirigido contra alfa3), XCYTRIN[®]

(motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

5 Para determinar la actividad de Aurora B de los compuestos representativos de la invención, la enzima Aurora B activa (restos 1-344 recombinantes) e INCENP (proteína de fusión GST recombinante (Upstate)) se incubaron en los pocillos de una placa de 384 pocillos con los restos 1-21 del péptido de la histona H3 biotinilado 1-21 (Upstate), ATP 1 mM, y diversas concentraciones de inhibidores en un tampón HEPES, pH 7,4 que contenía MgCl₂, ortovanadato de sodio, Triton X-100. Tras 1 hora, la reacción se desactivó con EDTA y se añadieron criptato de europio anti-fosfo-histona H3 (Cis-Bio) y SA-APC (Phycolink, Prozyme para detectar el fosfopéptido. Se determinó la cantidad de la fosforilación mediante la relación de fluorescencia resuelta en el tiempo a 665 nm y 615 nm. Se calcularon las CI₅₀ mediante un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones de inhibidor utilizando el software Assay Explorer.

15 Para determinar la actividad Aurora A y C de los compuestos representativos de la invención, se incubó la enzima Aurora A o C activa en los pocillos de una placa de 384 pocillo con el sustrato-2 de STK biotinilado (Upstate), ATP 1 mM, y diversas concentraciones de inhibidores en un tampón HEPES, pH 7,4 que contenía MgCl₂, ortovanadato de sodio, Triton X-100. Tras 1 hora, la reacción se desactivó con EDTA y se añadieron criptato de europio para el anticuerpo dirigido contra fosfo-STK (Upstate) y SA-XL665 (Upstate) para fosfopéptido. Se determinó la cantidad de la fosforilación mediante la relación de fluorescencia resuelta en el tiempo a 665 nm y 615 nm. Se calcularon las CI₅₀ mediante un ajuste exponencial de los valores de inhibición con las concentraciones de inhibidor utilizando el software Assay Explorer.

25 Para determinar la actividad de diversas quinasas, se usó un ensayo de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTRF) de la quinasa *in vitro*. (Mathis, H. G., HTRF(R) Technology. J Biomol Screen, 1999, 4(6): p. 309-314; Alfred J. Kolb, Paul V. Kaplita, David J. Hayes, Young-Whan Park, Christine Pemell, John S. Major y Gerard Mathis, Drug Discovery Today, 1998, 3, 333-342.

30 Por ejemplo, para KDR, cKIT, FLT1, CSF1R y FTL3, se mezcló la enzima purificada con sustrato N-biotinilado 0,5 μM (Biotin-Ahx-AEEEEYFFLA-amida (SEC. ID. 1)), varias concentraciones de inhibidor en tampón de reacción (HEPES 50 mM, pH 7,1, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, BSA al 0,1 % y DTT 1 mM, volumen final de 40 μl), ATP (concentración final 1 mM) en una placa de 384 pocillos. Después de una incubación de 60 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó rápidamente mediante la adición de una disolución de EDTA tamponada (concentraciones finales aproximadas: EDTA 30 mM, BSA al 0,1 %, Triton X-100 al 0,1 % y KF 0,24 M) y se añadió una disolución de agentes de revelado (para obtener 0,084 ng/pocillo de estreptavidina-XL-665 (Cis-Bio) y 6,5 ng/pocillo de PT66-criptato de europio K para el mAb dirigido contra fosfotirosina) a la mezcla de reacción. La reacción inactivada rápidamente se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se leyó en un detector de fluorescencia resuelta en el tiempo (InVision, Perkin-Elmer) a 620 nm y 665 nm secuencialmente con excitación. La relación entre la señal de 620 nm y 665 nm se usó en el cálculo de la CI₅₀.

40 En la Tabla 1 se muestran detalles de diversas quinasas (la Tabla 1 describe "His6" y "Nis(6)" como la SEC ID N°: 2).

Tabla 1

Enzimas,	Construcción	PM (kD)	ENSAYOS DE HTRF
			Enz. Conc. reacción (ng/pocillo)
KDR	His6-KDR 789-1354	63	7
cKIT	Fusión de GST	70	4
FLT1,	Etiqueta His6	65	
CSF-1r	M-His(6)-cSF-1 R Q547-c972	50	10
FLT3	M-His(6)-FLT3 Q569-S993	50	0,6
PDGFR-beta,	Fusión de GST	100	20

45 La Tabla 2 y la Tabla 3 demuestran la utilidad de los Ejemplos 1-6 como inhibidores de múltiples quinasas.

Tabla 2

	Familia de VEGFR		Familia de PDGFR		
	KDR	FLT1,	CSF1R	FLT3	cKIT,
	CI ₅₀ (μM)	CI ₅₀ (mM)	CI ₅₀ (mM)	CI ₅₀ (μM)	CI ₅₀ (mM)
Ejemplo					
1	0,00159	0,00125	0,00342	0,0013	0,01953

	Familia de VEGFR		Familia de PDGFR		
	KDR	FLT1,	CSF1R	FLT3	cKIT,
	Cl ₅₀ (µM)	Cl ₅₀ (mM)	Cl ₅₀ (mM)	Cl ₅₀ (µM)	Cl ₅₀ (mM)
Ejemplo					
2	0,00265	0,0021	0,00222	0,00113	0,02727
3	0,0016	0,00204	0,00562	0,00218	0,02711
4	0,00501	0,00429	0,00787	0,00193	0,05305
5	0,00183	0,00145	0,00134	0,00122	0,01258
6	0,00218	0,0019	0,00274	0,00181	0,00428

Tabla 3

	Aurora B	Aurora A
	Cl ₅₀ (mM)	Cl ₅₀ (mM)
Ejemplo		
1	0,00673	0,67542
2	0,00787	4,7431
3	0,01121	0,24831
4	0,01484	3,61985
5	0,02893	0,57014
6	0,00844	0,3572

ENSAYO DE CYP 3A4

5

Se llevaron a cabo ensayos (volumen final de 200 µl) en placas de pocillos profundos de polipropileno NUNC en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, usando un agitador de placas de microvaloración en una incubadora a 37° C. Microsomas de hígado humano combinados (BD Gentest, 50 µg/ml) se incubaron con 5 concentraciones del compuesto de ensayo (desde 0,1 µM a 10 µM), NADPH 1 mM (Sigma), y midazolam 2 µM (Sigma). Se añadió una cantidad constante de dimetilsulfóxido (1 %) a las incubaciones con los compuestos de ensayo, y cada análisis se llevó a cabo por duplicado. Para los experimentos de preincubación (Pre), los microsomas, compuestos de ensayo, y NADPH se mezclaron e incubaron 30 minutos antes de la adición de midazolam. Para los experimentos de incubación simultánea (Co), los compuestos, microsomas, e imidazolam se mezclaron y se inició la reacción mediante la adición de NADPH a los pocillos. En ambos protocolos, la reacción completa finalizó después de 10 minutos de agitación mediante la adición de 100 µl de una mezcla 1/1 de acetonitrilo y metanol que contiene 1-hidroxitriazolam 0,33 µM.

15

Para el análisis, se transfirió una alícuota de cada pocillo a un vial automuestreador y se inyectaron 10 µl en un sistema de HPLC Shimadzu LC-10A equipado con una columna YMC-AQ (2,0 x 50 mm). Los componentes se separaron utilizando un gradiente de 10 % de acetonitrilo - 0,1 % de ácido acético a 70 % de acetonitrilo - 0,1 % de ácido acético a un caudal de 0,4 ml/minuto durante 5 minutos. Midazolam, 1-hidroxitriazolam (patrón interno), 1-hidroximidazolam y 4-hidroximidazolam se cuantificaron mediante LC-MS/MS utilizando un LCQ Duo (ThermoFinnigan). Se usó la relación de 1-hidroximidazolam (producto CYP 3A4) y el patrón interno para cada concentración de compuesto para calcular el % de inhibición de la actividad con respecto a la relación calculada para las incubaciones del control sin inhibidor. En ausencia de NADPH no se observó hidroxilación de midazolam. Se usó ketoconazol como inhibidor patrón, que a 0,1 µM produce un 70-80 % de inhibición de CYP 3A4. Se calculó la Cl₅₀ (la concentración a la cual se inhibe el 50 % de la enzima) para los Ejemplos 1-5 y el Ejemplo 6 (descrito como EJEMPLO 703 en el documento WO 2005/10009) y se muestra en la Tabla 4 siguiente.

25

Tabla 4

	Condiciones de incubación	Cl ₅₀ (µM)
EJEMPLO 1	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 2	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 3	Co	>10

	Condiciones de incubación	CI ₅₀ (µM)
	Pre	>10
EJEMPLO 4	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 5	Co	>10
	Pre	>10
EJEMPLO 6	Co	0,30
	Pre	0,76

Los datos en las tablas 2 3 y 4 ilustran la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de múltiples quinasas con el beneficio añadido de una inhibición de CYP reducida.

5 Los compuestos descritos que tienen una inhibición de CYP a baja concentración o sin inhibir CYP son aquellos compuestos con una CI₅₀ de >10 µM en el ensayo anterior.

Se ha notificado la homología estructural entre las proteínas quinasas Aurora A, B y C en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 diciembre 2004.

10 Se espera que, debido a que el compuesto de la presente invención inhibe la actividad de la quinasa Aurora B, podría ser también de utilidad como inhibidor de las proteínas quinasas que tienen una homología estrecha estructural con la anterior, tales como, por ejemplo, quinasa Aurora A y quinasa Aurora C.

15 En la Tabla 5 se muestran los datos del Ejemplo 1.

Tabla 5

	Aurora B HTRF	Aurora A HTRF	Aurora C HTRF
Ejemplo	CI ₅₀ (mM)	CI ₅₀ (mM)	CI ₅₀ (mM)
1	0,007	0,120	0,001

20 Estos datos demuestran la utilidad del Ejemplo 1 como inhibidor de la quinasa Aurora A y la quinasa Aurora B y la quinasa Aurora C.

De acuerdo con ello, se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas quinasas tales como cualquiera o todos los miembros de la familia de la quinasa Aurora.

25 La implicación de la quinasa Aurora en células de carcinoma pancreático ha sido notificada por Zhu, J., et al., AURKA Amplification, Chromosome Instability, And Centrosome Abnormality in Human Pancreatic Carcinoma Cells. Cancer Genet. Cytogenet., 2005. 159(1): p. 10-17; y Li D., Zhu J., Firozi P. F., et al. Overexpression of Oncogenic STK15/BTAK/Aurora A Kinase in Human Pancreatic Cancer. Clin. Cancer Res. 2003; 9:991-7.

30 La implicación de la quinasa Aurora en carcinoma pulmonar no microcítico ha sido notificada en Smith, S.L., et al., Overexpression of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non-Small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven from One Allele, and Correlates with the Level of Genetic Instability. Br. J. Cancer, 2005. 93(6): p. 719-729).

35 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de próstata ha sido notificada por Chieffi, P., et al., Aurora B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy. Prostate. 2006. 66(3): p. 326-33; y Chieffi P., Cozzolino L., Kisslinger A., et al., Aurora B Expression Directly Correlates with Prostate Cancer Malignancy and Influences Prostate Cell Proliferation. Prostate 2006; 66:326-33.

40 La implicación de la quinasa Aurora en el carcinoma espinocelular de cabeza y cuello ha sido notificada por Reiter R., et al., Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res, 2006. 12(17): p. 5136-41).

45 La implicación de la quinasa Aurora en la leucemia mieloide aguda ha sido notificada por Walsby E., Walsh V., Pepper C., Burnett A., y Mills K. Haematologica, mayo de 2008; 93(5):662-9.

50 La implicación de la quinasa Aurora en células de cáncer de mama ha sido notificada por Tanaka T, Kimura M., Matsunaga K., Fukada D., Mori H., Okano Y. Centrosomal Kinase AIK1 is Overexpressed in Invasive Ductal Carcinoma of The Breast. Cancer Res. 1999; 59:2041-4; Miyoshi Y., Iwao K., Egawa C., Noguchi S. Association of Centrosomal Kinase STK15/BTAK Mrna Expression with Chromosomal Instability in Human Breast Cancers. Int. J. Cancer 2001; 92:370-3; Hoque A., Carter J., Xia W., et al. Loss Of Aurora A/STK15/BTAK Overexpression Correlates with Transition of in Situ to Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003; 12:1518-22; Royce M.

- E., Xia W., Sahin A. A., et al. STK15/Aurora-A Expression in Primary Breast Tumors is Correlated with Nuclear Grade But Not With Prognosis. *Cancer* 2004; 100:12-9; Bodvarsdottir S. K., Hilmarsdottir H., Birgisdottir V., Steinarsdottir M., Jonasson J. G., Eyfjord J. E., Aurora-A Amplification Associated with BRCA2 Mutation in Breast Tumours, *Cancer Lett* 2007; 248:96-102; Sen S., Zhou H., White R. A., A Putative Serine/Threonine Kinase Encoding Gene BTAK on Chromosome 20q13 is Amplified and Overexpressed in Human Breast Cancer Cell Lines. *Oncogene* 1997, 14:2195-200; Lo Y. L., Yu J. C., Chen S. T., et al, Breast Cancer Risk Associated with Genotypic Polymorphism of the Mitosisregulating Gene Aurora-A/STK15/BTAK. *En J. Cancer* 2005; 115:276-83; Vidarsdottir L., Bodvarsdottir S. K., Hilmarsdottir H., Tryggvadottir L., Eyfjord J. E., Breast Cancer Risk Associated with AURKA 91 T a Polymorphism in Relation to BRCA Mutations. *Cancer Lett* 2007; 250:206-12; Cox D. G., Hankinson S. E., Hunter D. J., Polymorphisms of the Aurka (STK15/Aurora Kinase) Gene and Breast Cancer Risk (Estados Unidos). *Cancer Causes Control* 2006; 17:81-3; y Tchatchou S., Wirtenberger M., Hemminki K., et al. Aurora Kinases A and B and Familial Breast Cancer Risk. *Cancer Lett* 2007; 247:266-72.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de pulmón ha sido notificada por Smith S. L. Bowers N. L., Betticher D. C., et al. Overexpression Of Aurora B Kinase (AURKB) in Primary Non small Cell Lung Carcinoma is Frequent, Generally Driven Fromone Allele, and Correlates with the Level Of Genetic Instability. *Int. J. Cancer* 2005; 93:719-29; Xu H. T., Ma L., Qi F.J., et al. Expression of Serine Threonine Kinase15 is Associated with Poor Differentiation in Lung Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma. *Pathol. Int.* 2006; 56:375-80; Vischioni B., Oudejans J. J., Vos W., Rodriguez J. A., Giaccone G. Frequent Overexpression of Aurora B Kinase, a Novel Drug Target, in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5:2905-13; y Gu J., Gong Y., Huang M., Lu C., Spitz M.R.,Wu X. Polymorphisms Of STK15 (Aurora-A) Gene and Lung Cancer Risk in Caucasians. *Carcinogenesis* 2007; 28:350-5.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de vejiga ha sido notificada por Compcrat E., Camparo P., Haus R., et al. Aurora- A/STK-15 is a Predictive Factor for Recurrent Behaviour in Non-Invasive Bladder Carcinoma: A Study Of 128 Cases of Non-Invasive Neoplasms. *Virchows Arch* 2007;450:419-24; Fraizer G.C., Diaz M.F., Lee I.L., Grossman H.B., Sen S. Aurora-A/STK15/BTAK Enhances Chromosomal Instability in Bladder Cancer Cells. *Int. J. Oncol.* 2004; 25:1631-9; y Sen S., Zhou H., Zhang R.D., et al. Amplification/Overexpression of A Mitotic Kinase Gene in Human Bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94:1320-9.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de esófago ha sido notificada por Tong T., Zhong Y., Kong J., et al. Overexpression of Aurora-A Contributes to Malignant Development of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:7304-10; Yang S.B., Zhou X.B., Zhu H.X., et al. Amplification and Overexpression of Aurora-A in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncol. Rep* 2007; 17:1083-8; y Kimura M.T., Mori T., Conroy J., et al. Two Functional Coding Single Nucleotide Polymorphisms in STK15 (Aurora-A) Coordinately Increase Esophageal Cancer Risk. *Cancer Res* 2005; 65:3548-54.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de cerebro ha sido notificada por Araki K., Nozaki K., Ueba T., Tatsuka M., Hashimoto N. High Expression of Aurora-B/Aurora and IplI-Like Midbody-Associated Protein (AIM-1) in Astrocytomas. *J. Neurooncol.* 2004;67:53-64; Zeng W.F., Navaratne K., Prayson R.A., Weil R.J. Aurora B Expression Correlates with Aggressive Behaviour in Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60:218-21; Reichardt W., Jung V., Brunner C., et al. The Putative Serine/Threonine Kinase Gene STK15 on Chromosome 20q13.2 is Amplified In Human Gliomas. *Oncol. Rep* 2003;10:1275-9; Klein A., Reichardt W., Jung V., Zang K.D., Meese E., Urbschat S. Overexpression and Amplification of STK15 Inhuman Gliomas. *Int. J. Oncol.* 2004; 25:1789-94; y Neben K., Korshunov A., Benner A., et al. Microarray Based Screening for Molecular Markers Nmedulloblastoma Revealed STK15 as Independent Predictor for Survival. *Cancer Res* 2004; 64:3103-11.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de hígado ha sido notificada por Jeng Y.M., Peng S.Y., Lin C.Y., Hsu H.C. Overexpression and Amplification of Aurora-A in Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10:2065-71.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de cabeza y cuello ha sido notificada por Araki K., Li F.C., Li Y.H., et al. (Mutation of p53 and Overexpression Of STK15 in Laryngeal Squamous-cell Carcinoma). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27:134-7; Li F.C., Li Y.H., Zhao X., et al. [Deletion of p15 and p16 Genes and Overexpression of STK15 Gene in Human Laryngeal Squamous Cell Carcinoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83:316-9; Reiter R., Gais P., Jutting U., et al. Aurora Kinase A Messenger RNA Overexpression is Correlated with Tumor Progression and Shortened Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:5136-41; Qi G., Ogawa I., Kudo Y., et al. Aurora-B Expression and Its Correlation with Cell Proliferation and Metastasis in Oral Cancer. *Virchows Arch* 2007; 450:297-302; yTatsuka M., Sato S., Kitajima S., et al. Overexpression of Aurora-A Potentiates HRAS-mediated Oncogenic Transformation and is Implicated in Oral Carcinogenesis. *Oncogene* 2005, 4:1122-7.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de tiroides ha sido notificada por Sorrentino R., Libertini S., Pallante P.L., et al. Aurora B Overexpression Associates with the Thyroid Carcinoma Undifferentiated Phenotype and is Required for Thyroid Carcinoma Cell Proliferation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:928-35.
- La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de ovario ha sido notificada por Lassmann S., Shen Y., Jutting U., et al., Predictive Value of Aurora-A/STK15 Expression for Late Stage Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated By Adjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4083-91; y Landen C.N., Jr., Lin Y.G., Immaneni A., et al. Overexpression of

the Centrosomal Protein Aurora-A Kinase is Associated with Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer Patients. Clin. Cancer Res. 2007; 13:4098-104.

5 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de riñón ha sido notificada por Kurahashi T., Miyake H., Hara I., Fujisawa M. Significance of Aurora-A Expression in Renal Cell Carcinoma. Urol. Oncol. 2007; 25:128-33.

10 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de endometrio ha sido notificada por Moreno-Bueno G., Sanchez-Estevez C., Cassia R., et al. Differential Gene Expression Profile in Endometrioid and Nonendometrioid Endometrial Carcinoma: STK15 is Frequently Overexpressed and Amplified in Nonendometrioid Carcinomas. Cancer Res. 2003; 63:5697-702.

15 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer gástrico ha sido notificada por Ju H., Cho H., Kim Y.S., et al. Functional Polymorphism 57Val>Ile of Aurora Kinase A Associated with Increased Risk of Gastric Cancer Progression. Cancer Lett. 2006; 242:273-9.

20 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer de colon ha sido notificada por Nishida N., Nagasaka T., Kashiwagi K., Boland C.R., Goel A. High Copy Amplification of the Aurora-A Gene is Associated with Chromosomal Instability Phenotype in Human Colorectal Cancers. Cancer Biol. Ther. 2007; 6:525-33; Bischoff J.R., Anderson L., Zhu Y., et al. A Homologue of Drosophila Aurora Kinase is Oncogenic and Amplified In Human Colorectal Cancers. EMBO J 1998; 17:3052-65; Chen J., Sen S., Amos C.I., et al. Association Between Aurora-A Kinase Polymorphisms and Age of Onset of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in a Caucasian Population. Mol. Carcinog. 2007; 46:249-56; Hicnonen T., Salovaara R., Mecklin J.P., Jarvinen H., Karhu A., Aaltonen L.A. Preferential Amplification of AURKA 91A (Ile31) in Familial Colorectal Cancers. Int. J. Cancer 2006; 118:505-8; y Ewart-Toland A., Briassouli P., de Koning J.P., et al. Identification of Stk6/STK15 as a Candidate Low-Penetrance Tumor-Susceptibility Gene in Mouse and Human. Nat. Genet. 2003; 34:403-12.

25 La implicación de la quinasa Aurora en cáncer ha sido notificada por Lin, Y.S.; et al., Gene Expression Profiles of the Aurora Family Kinases. Gene Expr., 2006. 13(1); p. 15-26; y Ewart-Toland A., Dai Q., Gao Y.T., et al. Aurora-A/STK15 T+91A is a General Low Penetrance Cancer Susceptibility Gene: A Meta-Analysis of Multiple Cancer Types. Carcinogenesis 2005; 26:1368-73.

30 La implicación de KDR (VEGFR2) en cáncer y estudios que han utilizado tratamiento dirigido contra VEGF ha sido notificada por Ellis, Lee M., Hicklin, Daniel J. VEGF-Targeted Therapy: Mechanisms Of AntiTumor Activity. Nature Reviews Cancer 2008; 8:579-591.

35 Implicación de las quinasas Aurora en el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de estómago y cáncer de tiroides se ha notificado en Nature Reviews/Cancer, Vol. 4 Diciembre 2004.

40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos químicos sintéticos, en el presente documento se muestran ejemplos de los mismos. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, de forma que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los que se mencionan de manera específica, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario. Por ejemplo, 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4-amina

45 Los grupos protectores para los restos C(O)OH incluyen, pero no se limitan a, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, para-nitrobencilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, trifenilmetil y similares.

50 Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

55 Los grupos protectores para los restos NH incluyen, pero no se limitan a, acetilo, alanilo, benzoilo, bencil (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (CBz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, paratoluensulfonilo y similares.

60 Los grupos protectores para los restos OH y SH incluyen, pero no se limitan a, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (CBz), benzoilo, bencilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, para-metoxibencilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo y similares.

65

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)piperidina; AD-mezclado con β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fc(CN)₆, K₂CO₃ and K₂SO₄; AIBN significa 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Cp significa ciclopentadieno; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinediil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DME significa 1,2-dimetoxietano; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppa significa difenilfosforil azida; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; IPA significa alcohol isopropílico; LDA significa litio diisopropilamida; LIIMDS significa litio bis(hexametildisililamida); MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; LAH significa hidruro de aluminio y litio NCS significa N-clorosuccinimida; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; TBTU significa tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TDA-1 significa tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano. NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

EJEMPLO 1

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea

EJEMPLO 1A

3-(4-aminofenil)-7-yodotieno[3,2-*c*]piridin-4-amina

Se desgasificó una suspensión de 3-bromotieno[3,2-*c*]piridin-4-amina (13,7 g, 59,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (20 g, 62,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,5 g, 2,1 mmol) y Na₂CO₃ (13,3 g, 125 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), metanol (40 ml) y agua (80 ml), a continuación se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con más acetato de etilo y se secaron los extractos orgánicos combinados (utilizando MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 50 a 70 % de acetato de hexilo-hexanos para dar el 4-(4-aminotieno[3,2-*c*]piridin-3-il)fenilcarbamato de terc-butilo. Una disolución del producto bruto (59,7 mmol basándose en un rendimiento del 100 %) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se trató con N-yodosuccinimida (13,5 g, 59,7 mol) añadido en porciones y la disolución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (100 ml) con NaCl añadido para facilitar la separación de capas. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico (3x20 ml) y salmuera (50 ml), y a continuación se secaron (utilizando MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se trató con TFA (20 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró con una corriente de nitrógeno, después se concentró a vacío. El sólido se disolvió en agua (100 ml), se trató cuidadosamente con Na₂CO₃ hasta que cesó el desprendimiento de gas y se filtró, lavando con más agua. El sólido recogido se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (contaminado por ca. 10 moles % de PPh₃).

EJEMPLO 1B

2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9,66 g, 49,8 mmol), 1,3-dioxolan-2-ona (21 g, 238 mmol) y carbonato de cesio (16 g, 49,1 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La reacción se calentó desde temperatura ambiente a 100 °C en un baño de aceite, en cuyo momento, el carbonato se había fundido y sirvió como disolvente de la reacción, que siguió siendo una suspensión. Tras calentar durante 3,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, a continuación se filtró a través de Celite lavando repetidamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró, a continuación se purificó mediante cromatografía en un sistema de purificación Analogix(R) Intelliflash(TM) utilizando una columna F60-200g a un caudal de 80 ml/min, eluyendo de la siguiente forma: 5 minutos en acetato de etilo al 20 %/hexanos, a continuación ascendió gradualmente desde 40 % al 90 % de acetato de etilo/hexanos durante 35 minutos, a continuación 100 % de acetato de etilo durante otros 20 minutos, para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 1C

2-(4-(4-amino-3-(4-aminofenil)tieno[3,2-*c*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol

EJEMPLO 1A (6 g, 16,34 mmol), EJEMPLO 1B (4,8 g, 20,16 mmol), PdCl₂(dppf) (1,2 g, 1,640 mmol) y carbonato de sodio (4,6 g, 43,4 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (400 ml), metanol (80 ml) y agua (80 ml). y la reacción se desgasificó haciendo burbujear N₂ a través de la mezcla durante 1 hora. La reacción se calentó a continuación a 80 °C durante 2 horas, a continuación se dejó enfriar y se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La mezcla se repartió con H₂O (500 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a través de una almohadilla de Celite, se concentraron hasta un volumen total de aproximadamente 200 ml, a continuación se dejaron reposar durante la noche. El sólido que se formó se recogió mediante filtración, proporcionando el compuesto del título.

10 EJEMPLO 1D

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea

15 EJEMPLO 1C (2 g, 5,69 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) y el matraz se enfrió en un baño a -20°C. Se añadió 1-fluoro-3-isocianatobenceno (0,715 ml, 6,26 mmol) gota a gota y se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (500 ml) y acetato de etilo (75 ml) y se agitó para la digestión durante 1 hora. La mezcla se colocó a continuación en un embudo separador. Tras dejar que se separan las capas, la capa acuosa inferior se drenó. Cerca de la interfase de las dos capas se produjo una cantidad significativa de precipitado. Este material y la capa orgánica se filtraron, proporcionando un sólido. El sólido se enjuagó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (q, J = 5,65 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,59 Hz, 2 H) 4,96 (t, J = 5,09 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 6,80 (td, J = 8,31, 2,37 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,14, 1,02 Hz, 1 H) 7,32 (td, J = 8,22, 6,95 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,51 (ddd, J = 11,70, 2,37, 2,20 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,91 (d, J = 1,02 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 8,99 (s, 1H); MS (ESI(+)) *m/z* 489,1 (M+H)⁺.

25

EJEMPLO 2

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo el 1-(difluorometoxi)-4-isocianatobenceno por 1-fluoro-3-isocianatobenceno en el EJEMPLO 1D. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,80 (q, J = 5,4 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,95 (t, J = 5,4 Hz, 1 H) 5,41 (s a, 2 H) 7,13 (t, J = 74,4 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,48 - 7,55 (m, 3 H) 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,91 (s, 1H); MS (ESI(+)) *m/c* 537 (M+H)⁺.

35

EJEMPLO 3

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-metilfenil)urea

40 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 1B-1D excepto que se sustituyó la (S)-4-metil-1,3-dioxolan-2-ona por la 1,3-dioxolan-2-ona y el 1-isocianato-3-metilbenceno por el 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1B y 1D, respectivamente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, J = 6,10 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 4,96 (d, J = 4,75 Hz, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,81 (d, J = 7,46 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,26 (app d, J = 9,15 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 1,02 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,86 (s, 1H); MS (ESI(+)) *m/z* 499,2 (M+H)⁺.

45

EJEMPLO 4

50 *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea

EJEMPLO 4A

2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol

55

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (500 mg, 2,57 mmol), Cs₂CO₃ (840 mg, 2,57 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (2 ml) se calentaron en un vial precintado a 120 °C durante 3 minutos con agitación en un Sintetizador Smith con horno microondas (a 300W), a continuación se dejaron enfriar y se diluyeron con CH₂Cl₂. Se filtró la suspensión resultante, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

60

EJEMPLO 4B

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea

65 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 1C-1D excepto que se sustituyó el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1B y el 1-isocianato-4-metoxibenceno por el 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los

EJEMPLOS 1C y el EJEMPLO 1D, respectivamente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 3,72 (s, 3 H) 4,11 (s, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,88 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,81 Hz, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,60 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,80 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/z 529,3 (M+H)+.

5

EJEMPLO 5

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il)fenil]-*N*-(4-metoxifenil)urea

10 EJEMPLO 5A

(S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

15 Una mezcla de metanosulfonato de (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (1,08, 5,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol) y NaH (262 mg, 10,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema de purificación Analogix(R) Intelliflash(TM) utilizando una columna SF25-25g a un caudal de 80 ml/minuto, eluyendo con 0 a 30 % de acetato de etilo : hexanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título.

20

EJEMPLO 5B

25 (S)-1-(4-(4-amino-7-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-3-il)fenil)-3-(4-metoxifenil) urea

Se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos de los EJEMPLOS 1C-1D excepto que se sustituyó el EJEMPLO 5A por 1B y el 1-isocianato-4-metoxibenceno por el 1-fluoro-3-isocianatobenceno en los EJEMPLOS 1B y 1D, respectivamente.

30

EJEMPLO 5C

N-[4-(4-amino-7-{1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il})tieno[3,2-c]piridin-3-il)fenil]-*N*-(4-metoxifenil)urea

35 Una solución del EJEMPLO 5B (44 mg, 0,077 ml) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con HCl 2N (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró y se recogió el sólido y se secó para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 3,32-3,45 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 4,12 (dd, J = 13,90, 7,80 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 13,90, 3,73 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 6,89 - 6,93 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,81 Hz, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 0,68 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,05 (s, 1H); MS (ESI(+)) m/z 531,2 (M+H)+.

40

EJEMPLO 6

45 La *N*-{4-[4-amino-7-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-3-il]fenil}-*N*-(3-metilfenil)urea del Ejemplo 6 se describe como el EJEMPLO 703 en el documento WO 2005/10009.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ABBOTT LABORATORIES

50

<120> INHIBIDORES DE QUINASAS CON PERFIL DE SEGURIDAD CYP MEJORADO

<130> 9714WO01

55

<140> PCT/US2009/066725

<141> 04/12/2009

<150> 61/223.760

<151> 08/07/2009

60

<150> 61/120.281

<151> 05/12/2008

<160> 2

65

<170> PatentIn version 3.5

5 <210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15 <220>
<223> /nota="Extremo N biotinilado"

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ahx

20 <220>
<223> /nota="Extremo C amidado"

<400> 1

25 Xaa Ala Glu Glu Glu Tyr Phe Phe Leu Ala
1 5 10

30 <210> 2
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

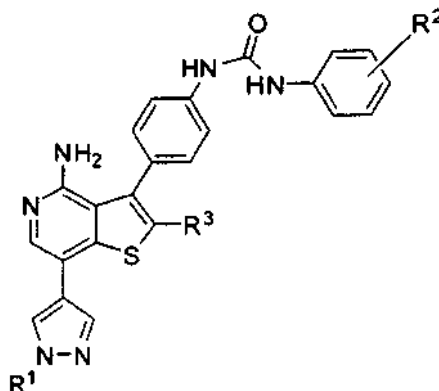
35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Etiqueta 6xHis sintética"

<400> 2

His His His His His His
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I



5

o una de sus sales terapéuticamente aceptables,
donde

10

R¹ es hidroxialquilo;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alquilo, halo, y haloalcoxi; y

R³ es hidrógeno o alquilo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

3. El compuestos de la reivindicación 1 que es *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-[4-(difluorometoxi)fenil]urea o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

20

4. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2-hidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il}tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(3-metilfenil)urea o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

25

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30

6. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(2*S*)-2,3-dihidroxi-propil]-1*H*-pirazol-4-il]tieno[3,2-*c*]piridin-3-il}fenil)-*N*-(4-metoxifenil)urea o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

7. Una composición que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

35

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento del cáncer.