

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 647**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012 E 12704233 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2683715**

54 Título: **Derivados de pirido[2,3 b]pirazina y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

**09.03.2011 EP 11001944**

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

**07.08.2015**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
JONCZYK, ALFRED;  
HOELZEMANN, GUENTER;  
AMENDT, CHRISTIANE y  
ZENKE, FRANK**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 542 647 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 pirido[2,3-b]pirazina y sus usos terapéuticos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de pirido[2,3-b]pirazina nuevos y al uso de dichos compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como las quinasas, desempeñan una función, especialmente a inhibidores de receptores quinasa de TGF-beta, y al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas.

Técnica previa

10 Se conocen muchas clases de proteínas a las que se une el ATP y que utilizan su energía para realizar cambios conformacionales, fosforilar sustratos e iniciar cascadas de señalización, como quinasas, fosfatasa, chaperonas o isomerasas. Con herramientas y técnicas específicas se pueden enriquecer proteínas de unión a ATP.

15 En una lista parcial de la gran familia de proteína quinasas, dividida en subfamilias de tirosina quinasas y serina treonina quinasas, se incluyen cAbl, Akt, ALK, ALK1 y los miembros de su familia como ALK1 y ALK5, Axl, Aurora A y B, Btk, Dyrk2, EGFR, Erk, receptores de efrina como EphA2, FAK, receptores de FGF como FGFR3, receptor de insulina IR y receptor del factor de crecimiento insulínico IGF1R, IKK2, Jak2, JNK3, cKit, LimK, receptores 1, 2 y 3 de VEGF, Mek1, Met, P70s6K, PDGFR, PDK1, PI3K, Plk1, PKD1, bRaf, RSK1, Src y los miembros de su familia, TAK1, Trk A, B, C y Zap70. Las diferentes quinasas se pueden describir con varios sinónimos bien conocidos por los expertos en la materia y accesibles en bases de datos como Kinweb en las que se encuentran informes de genes y proteínas con nombres alternativos, clasificación, notación génica, secuencia y estructura génica, así como enlaces a la información de la estructura 3D del banco de datos de proteínas. De forma similar, el servidor de proteómica proporcionará acceso a mucha información y herramientas de análisis y predicción para genes y proteínas, incluidas las quinasas.

25 Como parte mecanicista de los rasgos característicos del cáncer, las Ser/Thr quinasas y los receptores tirosina quinasas (RTK) son enzimas fosforilantes esenciales en la señalización celular. El ciclo celular, la supervivencia, la proliferación y la muerte de las células son procesos celulares regulados por la señalización celular que permiten a los tejidos crecer, regenerarse y conseguir la homeostasis, o disminuir. Algunas quinasas, por tanto, son excelentes dianas para terapia en mamíferos.

30 Entre las diferentes familias de quinasas que forman parte del quinoma humano, el receptor tirosina quinasa KDR, también conocido como receptor 2 de VEGF, puede estimular la supervivencia y proliferación de las células endoteliales cuando se une a su ligando extracelular VEGF. La unión del ligando puede desencadenar episodios de fosforilación intracelular, una cascada de señalización y finalmente la proliferación. Se ha intentado la inhibición de esta señalización mediada por KDR con varias terapias.

35 Otras quinasas y ligandos importantes para la función de las células endoteliales son la quinasa TIE2 y las angiopoyetinas, el receptor de PDGF y el PDGF además del PIGF, el receptor quinasa de efrina y las efrinas, especialmente EphB4 y la efrina B2. Además, el ligando de TGFβ y sus receptores TGFβR, es decir, ALK1/ALK5, desempeñan una función importante en el mantenimiento de la integridad vascular. A través de la unión al receptor de TGFβ de tipo II, el TGFβ puede activar dos tipos distintos de receptores de tipo I en las células endoteliales, esto es, la ALK1 restringida a células endoteliales (CE) y ALK5 de expresión más amplia, con efectos opuestos sobre el comportamiento de las CE. ALK1 estimula la proliferación y la migración de las CE a través de los factores de transcripción Smad 1/5; ALK5 inhibe estas funciones a través de los factores de transcripción Smad 2/3. Un ejemplo de inhibidor de la quinasa ALK5 que facilita la proliferación y la formación de láminas de CE es SB-431542. La inhibición de la unión al ligando podría ser una estrategia adicional para modular la señalización del receptor de TGFβ también en la angiogénesis. Esto se demostró con dos péptidos y también se describió para los receptores de TGFβ soluble TβR-Fc. El uso de anticuerpos anti-TGFβ, e incluso de un bloqueante de TGFβ, podrían ser otra estrategia para inhibir la señalización mediada por TGFβ.

45 En el documento WO2010/088177 se describen compuestos usados como inhibidores de la actividad AKT. Las proteínas TGFβ comprenden una familia de proteínas dimericas conservadas con un peso molecular de ~25 kDa que se expresan de forma ubicua y se secretan en una forma inactiva. La proteólisis local en respuesta a los estímulos apropiados da lugar a ligandos TGFβ activos. La señalización mediada por TGFβ está implicada en numerosas afecciones y enfermedades, como el cáncer, trastornos cardiovasculares, óseos, del SNC, del SNP, inflamatorios y neurodegenerativos.

En las células epiteliales, el TGFβ inhibe la proliferación celular. La transición de células epiteliales normales a células de carcinoma va acompañada por la regulación por disminución de la respuesta a TGFβ de inhibición del

- crecimiento, lo que permite que las células escapen a las actividades supresoras tumorales autocrinas de la señalización mediada por TGF $\beta$ . La mayor producción de TGF $\beta$  por las células del carcinoma contribuye al comportamiento invasivo y metastásico de las células cancerosas. El TGF $\beta$  puede inducir una transición epitelio-mesenchimal (TEM) que permite a las células hacerse invasivas y con capacidad de migración. Además, la mayor producción de TGF $\beta$  ejerce efectos sobre el estroma y las células inmunes para proporcionar un microentorno favorable para la progresión del cáncer. Las proteínas TGF $\beta$  mandan señales a través de los receptores quinasa T $\beta$ R-I/II y sus sustratos Smad, pero también pueden enviar señales independientes de las proteínas Smad, como a través de MAP quinasa ERK, quinasa PI3, GTPasas de tipo Rho, proteína fosfatasa 2A y Par6. Las quinasa T $\beta$ R de tipo I activadas favorecen la supervivencia de las células y pueden acelerar la progresión de células patológicas.
- 5
- 10 Los receptores de TGF $\beta$  de tipo I y II (T $\beta$ R I, T $\beta$ R II) son serina/treonina quinasa intracelulares con un único dominio transmembrana que presentan receptores de unión al ligando extracelular (TGF $\beta$ ). La señalización intracelular se lleva a cabo a través de la autofosforilación, transfosforilación y fosforilación de sustratos que conduce a la modulación de la expresión del gen diana. La clonación y la organización genómica de las proteínas T $\beta$ R son bien conocidas. Las secuencias de T $\beta$ R están depositadas en [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org) como TGFR1\_human con el número de acceso P36897 y como TGF $\beta$ R2\_human con el número de acceso P37173. A nivel de proteína se ha descrito que el T $\beta$ R de tipo I contiene una región rica en Gly y Ser (dominio GS) que precede al dominio receptor quinasa. El T $\beta$ R II, en su estado autofosforilado, es una quinasa constitutivamente activa que se une al receptor de tipo I y lo fosforila en el dominio GS.
- 15
- 20 El receptor T $\beta$ R, un complejo tetramérico (activado) de dos unidades T $\beta$ R I y dos unidades T $\beta$ R II unido al ligando TGF $\beta$ , es capaz de fosforilar las proteínas Smad (Smad 2 y Smad 3) en sus motivos C-terminales SXS como sustratos que a su vez se unen a/por Smad 4 para ser translocadas al núcleo celular, donde modulan los genes sensibles a TGF $\beta$ . Se conocen los diferentes dominios que regulan la formación de complejos homoméricos o heteroméricos entre los T $\beta$ R de tipo I y de tipo II. Las mutaciones en el dominio GS de T $\beta$ R I pueden ser de activación constitutiva. Se encontró que las mutaciones K232R para el T $\beta$ R de tipo I y K277R para el tipo II eran mutaciones de inactivación de quinasa. Las mutaciones de inactivación o atenuación en los genes de T $\beta$ R de tipo I y de tipo II se encuentran en diversos cánceres. Además, la señalización de los T $\beta$ R se regula mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación, ubiquitinilación y sumoilación, así como por endocitosis y mediante la liberación de ectodominios mediada por TACE de los receptores TACE de tipo I, pero no de los de tipo II, también conocida como ADAM-17, lo que media en la liberación de citoquinas, receptores de factores de crecimiento y proteínas de adhesión que tienen una alta expresión en cánceres.
- 25
- 30 Se ha descrito la estructura cocrystalina mediante rayos X del T $\beta$ R I y de FKBP12 y se ha discutido el proceso de activación de quinasa. De momento se pueden encontrar varias estructuras cristalinas en la base de datos PDB: 1B6C, 1IAS, 1PY5, 1RW8, 1VJY, 2PJY y un modelo 1TBI. Para T $\beta$ R II solo se han hecho públicos los estudios de rayos X del dominio extracelular de unión al ligando: 1KTZ, 1M9Z y 1PLO (RMN), pero de ninguno de los dominios quinasa.
- 35
- 40 En la transducción de la señal de TGF $\beta$  están implicadas las proteínas Smad, los únicos sustratos de los receptores quinasa T $\beta$ R de tipo I. El genoma humano codifica ocho proteínas Smad de tres subfamilias (R-, Co- e I-Smad), que se expresan de forma ubicua durante el desarrollo y en tejido adulto. Las proteínas Smad no solo son fosforiladas por los receptores quinasa TGF $\beta$  de tipo I, sino que además son reguladas mediante oligomerización, ubiquitinilación y degradación, y translocación nucleoplasmática.
- Se sabe que la liberación de VEGF se regula mediante ALK1 y ALK5, mientras que TGF $\beta$  potencia la expresión de VEGF y BMP-9 la suprime.
- Los estudios con isoformas truncadas de ALK4 sugieren la implicación de esta quinasa de tipo I en el crecimiento y el desarrollo de tumores de la pituitaria, mediante una inhibición negativa dominante de la señalización de la activina. Los estudios de la ventana espaciotemporal de la función de ALK4 en el desarrollo embrionario, regulación de la inducción del mesodermo, formación de la línea primitiva, gastrulación, formación del eje primitivo y determinación del eje izquierdo-derecho continúan sin aclarar el papel de ALK4 en adultos.
- En un cribado a gran escala de candidatos humanos se encontró que los alelos ALK2 negativos dominantes se asocian con cardiopatía congénita, como el desarrollo inapropiado del tabique auriculoventricular.
- 50 ALK1 se une a T $\beta$ R-II y a endoglina/CD105/T $\beta$ R-III y fosforila SMAD-1 y 5. Se ha demostrado el papel de la endoglina, especialmente en la modulación diferencial de la señalización de TGF $\beta$  por medio de dos variantes, L- y S-endoglina. ALK1 actúa en la remodelación vascular y, junto con ALK5, en el equilibrio del estado de activación del endotelio en tejido inflamado, en heridas y en tumores. ALK1 se expresa en pulmón, placenta y otros tejidos muy vascularizados, y se encuentra selectivamente en CE. Asimismo, se ha detectado ALK1 en las neuronas.

La pérdida de expresión de T $\beta$ R de tipo II se correlaciona con un grado tumoral alto en carcinomas de mama humanos, lo que indica su contribución a la progresión del cáncer de mama. El crecimiento tumoral se puede caracterizar por un crecimiento celular desregulado, es decir, autónomo debido a la alteración de la señalización de RTK por mutaciones u otras alteraciones genéticas. De los 32 000 genes codificadores humanos que están implicados en la transducción de señales, más de 520 proteína quinasa y 130 proteína fosfatasa ejercen un control fuerte y reversible sobre la fosforilación de proteínas. Se encuentra selectividad por la fosforilación de tirosina y serina/treonina. Se conocen más de 90 genes de proteína tirosina quinasa (PTK) en el genoma humano, más de 50 codifican receptores proteína tirosina quinasa (RPTK) transmembrana distribuidas en 20 subfamilias y 32 codifican PTK no receptores, citoplasmáticas distribuidas en 10 subfamilias. Por ejemplo, Trk A tiene una función importante en los carcinomas de tiroides y en neuroblastomas, EphB2 y B4 se sobreexpresan en carcinomas y Axl y Lck se sobreexpresan en la leucemia.

Se hizo una revisión de los inhibidores de TGF $\beta$  para el tratamiento del cáncer. Existen indicaciones y patologías adicionales, dirigidas de forma indirecta al cáncer, curación de heridas e inflamación a través de la antiangiogénesis, formación, estabilización, mantenimiento y regresión de vasos sanguíneos.

La angiogénesis, que es el desarrollo de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, es crítica en el desarrollo vascular durante la embriogénesis, organogénesis y curación de heridas. Además de esos procesos fisiológicos, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral, metástasis e inflamación, dando lugar a enfermedades como tumores de mama, cuello uterino, endometrio, ovario, pulmón, bronquios, hígado, riñón, piel, cavidad bucal y faringe, próstata, páncreas, vejiga urinaria, células sanguíneas, colon, recto, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cuyos ejemplos pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, gliomas, linfomas, etc., y a enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis, o enfermedades oculares, como degeneración macular y retinopatía diabética. Recientemente se han discutido los mecanismos moleculares de la formación de vasos sanguíneos y el cambio angiogénico en la oncogénesis. El patrón vascular está regulado por receptores tirosina quinasa Eph y por ligandos de efrina, por ejemplo, la señalización mediada por efrina-B2 a través de Eph B4 y Eph B1. Eph B4 controla la morfogénesis vascular durante la angiogénesis posnatal. La maduración de la vasculatura en desarrollo, formada por angiogénesis o vasculogénesis, requiere células parietales (pericitos, células de músculo liso), generación de matriz extracelular y especialización de la pared vascular para soporte y regulación estructural de la función de los vasos. En la regulación de estos procesos y en la interacción entre las células endoteliales y sus células parietales intervienen varias parejas ligando quinasa, como VEGF/VEGFR1, VEGFR2, Efrina B2/EphB4, PDGFR/PDGFR $\beta$ , angiopoyetinas/TIE2, TGF $\beta$ /TGF $\beta$ R-ALK1/ALK5. El ensamblaje, formación de capilares, germinación, estabilización y desestabilización, e incluso regresión, de los vasos están regulados por una función de equilibrio de estas quinasa y ligandos. La linfangiogénesis se regula a través del receptor 3 de VEGF y sus ligandos VEGF C y D, así como de TIE2 y sus ligandos, las angiopoyetinas 1 y 2. La inhibición de la señalización de VEGFR3 y/o TIE2 y por tanto, la inhibición de la formación de vasos linfáticos pueden ser un medio de detener la metástasis de células tumorales. El conjunto de la información sobre la vascularización patológica ha llevado a asumir que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer y de otros trastornos.

La importancia de los receptores de TGF $\beta$  para los procesos angiogénicos se conoce gracias a ratones que no expresan ALK1, endoglin, ALK5 y T $\beta$ RII, exhibiendo todos ellos un fenotipo embrionario mortal debido a defectos vasculares. Además, los ligandos de TGF $\beta$  en las CE son capaces de estimular dos vías, con la fosforilación de Smad 1/5/8 posterior a ALK1 y la fosforilación de Smad2/3 posterior a ALK5. Ambas vías se cruzan entre sí. Los ratones con mutación dirigida en ALK5 que presentan mutaciones en el lazo L45 muestran una activación defectuosa de Smad. En las CE, ALK1 actúa de antagonista de la señalización mediada por TGF $\beta$ /ALK5.

TGF $\beta$  se presenta en al menos cinco isoformas (TGF $\beta$ 1-5) que no están relacionadas con TGF $\alpha$ , siendo TGF $\beta$ 1 la forma más frecuente. TGF $\beta$  es un regulador ubicuo y esencial de los procesos celulares y fisiológicos que incluyen proliferación, diferenciación, migración, supervivencia celular, angiogénesis e inmunovigilancia.

Puesto que las células cancerosas expresan antígenos específicos del tumor, normalmente estas serían reconocidas por el sistema inmunológico y destruidas. Durante la oncogénesis las células cancerosas adquieren la capacidad de evadirse de esta inmunovigilancia mediante múltiples mecanismos. Un mecanismo importante es la inmunodepresión mediada por células cancerosas mediante la secreción de TGF $\beta$ , una potente citoquina inmunodepresora. El TGF $\beta$  tiene la capacidad de pasar de ser un supresor tumoral a ser un promotor tumoral y factor prometastático. La función de TGF $\beta$  se transmite a través de un complejo receptor tetramérico compuesto por dos grupos de receptores serina-treonina quinasa transmembrana denominados receptores de tipo I y de tipo II, que se activan tras su unión a los miembros de la superfamilia TGF $\beta$  de ligandos, que se dividen en dos grupos, las ramas TGF $\beta$ /activina y BMP/GDF. TGF $\beta$ 1, 2 y 3 pertenecen a la rama TGF $\beta$ /activina de ligandos. Estos episodios de unión especifican las respuestas posteriores que se regulan de forma diferente en diferentes tipos de células.

La importancia de los fibroblastos en la interacción epitelio-mesenquimal en la piel durante la cicatrización se evidenció a través de una delección posnatal inducible de TGF $\beta$  RII en fibroblastos de la piel. Durante la cicatrización, la expresión del ligando TGF $\beta$  y de sus receptores de tipos RI y RII se regulan temporal y

espacialmente. El CD109, un antígeno de superficie celular unido a GPI, expresado por líneas celulares de leucemia mieloide aguda CD34+, CE, plaquetas activadas y células T, forma parte del sistema T $\beta$ R en queratinocitos humanos. Las células madre foliculares (CMF) de la región de la protuberancia del folículo piloso pueden originar múltiples linajes celulares durante el ciclo del pelo y la curación de heridas. Smad4, un mediador común de la señalización del TGF $\beta$ , forma parte del mantenimiento de las CMF. Los estudios realizados en ratones que no expresaban Smad4 mostraron defectos en los folículos pilosos de la piel y la formación de carcinoma de células escamosas. La posible supresión de TGF $\beta$  retrasaba la progresión catágena de los folículos pilosos. En la función bien descrita de TGF $\beta$  en la apoptosis de los queratinocitos durante la fase catágena es probable que intervengan componentes del folículo piloso específicos de anágeno, lo que implica también la colocalización de T $\beta$ RI y T $\beta$ RII.

Se conoce la actividad anómala de TGF $\beta$  en la fibrosis de varios órganos, como la piel, riñón, corazón e hígado, lo que justifica el uso de inhibidores de T $\beta$ R en enfermedades fibróticas. Se demostró que la esclerosis sistémica (escleroderma), un trastorno complejo del tejido conjuntivo que causa la fibrosis de la piel y de órganos internos, dependía de TGF $\beta$ /receptor RI. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección que se puede tratar posiblemente con inhibidores de ALK5 puesto que la proliferación anómala de las células musculares lisas de arterias periféricas está dirigida por receptores de TGF $\beta$  activados. El tratamiento con SB525334 fue eficaz en ratas. También se demostró el beneficio en ratas con IN-1233. La fibrosis renal puede causar diabetes.

Se conocen los efectos secundarios beneficiosos de derivados inhibidores de T $\beta$ R quinasa, así como una conexión entre la señalización de TGF $\beta$  y la replicación del virus de la hepatitis C (VHC). La señalización de TGF $\beta$  se postula como una diana de células madre emergente en el cáncer de mama metastásico. TGF $\beta$ 1, 2 y 3 y sus receptores se expresan en neuronas, astrocitos y microglía. Se puede esperar una mejora del resultado patológico con moduladores de la señalización de TGF $\beta$ . La superfamilia de TGF $\beta$  en enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, isquemia miocárdica y remodelación cardíaca, constituye un objetivo de las investigaciones cardiovasculares.

Se describen más detalles sobre la bioquímica del TGF $\beta$  en el documento WO 2009/004753, el cual se incorpora en su totalidad por referencia en la memoria descriptiva de la presente invención.

Además, la quinasa RON es una diana valiosa en biología tumoral (Wagh y col. [2008] Adv Cancer Res. 100: 1-33). El receptor tirosina quinasa relacionado con Met, RON, interviene en el crecimiento tumoral y en la metástasis. El receptor RON es un miembro de la familia Met de receptores tirosina quinasa de la superficie celular y se expresa principalmente en células epiteliales y en macrófagos. La respuesta biológica de RON está mediada por la unión a su ligando, la proteína estimuladora de macrófagos/proteína similar al factor de crecimiento de hepatocitos (HGFL). HGFL es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos en forma de precursor inactivo y se activa en la superficie celular. La unión de HGFL a RON activa a este último y causa la inducción de diferentes cascadas de señalización intracelular que conllevan el crecimiento celular, la movilidad y la invasión. En estudios recientes se ha documentado la sobreexpresión de RON en diversos cánceres humanos, como cáncer de mama, colon, hígado, páncreas y vejiga. Asimismo, también se ha demostrado en estudios clínicos que la sobreexpresión de RON se asocia tanto con un desenlace más desfavorable de los pacientes como con metástasis. La sobreexpresión forzada de RON en ratones transgénicos causa oncogénesis tanto en pulmón como en la glándula mamaria y se asocia con diseminación metastásica. Mientras que la sobreexpresión de RON parece ser un rasgo característico de muchos cánceres humanos, los mecanismos por los cuales RON induce oncogénesis y metástasis aún no se han elucidado. Actualmente se están llevando a cabo varias estrategias para inhibir RON como posible diana terapéutica; entre las estrategias actuales se incluyen el uso de proteínas bloqueantes de RON, ARN interferente pequeño (ARNip), anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas inhibitorias. En conjunto, estos datos sugieren que RON es un factor crítico en la oncogénesis y que la inhibición de esta proteína, sola o en combinación con otras terapias actuales, puede demostrar ser beneficioso en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Asimismo, TAK1 o CHK2 son dianas valiosas en inmunidad y en las vías de respuesta al daño celular (Delaney y Mlodzik [2006] Cell Cycle 5[24]: 2852-5) que describe la quinasa 1 activada por TGF-beta y nuevos conocimientos sobre las diversas funciones de TAK1 en el desarrollo y la inmunidad. En varias publicaciones recientes se ha examinado el papel de TAK1 en sistemas modelo que abarcan desde la mosca al ratón. En lugar de encajar en una vía molecular lineal claramente definida, TAK1 parece actuar en un nexo de señalización que responde a diversas señales en puntos anteriores, como moléculas inflamatorias y señales de desarrollo. TAK1 influye después en varios procesos anterógrados que abarcan desde respuestas inmunológicas innatas al patrón y diferenciación a través de la señalización de JNK, NFkappaB y TGFbeta-catenina. Estas diferencias en la función no son simplemente cuestión del tipo celular. Por ejemplo, la señalización de NFkappaB en una célula en particular puede requerir o no TAK1 dependiendo de la naturaleza de la señal de activación. Curiosamente, la funcionalidad multitarea de TAK1 está conservada entre las especies de vertebrados e invertebrados. Es probable que los estudios de TAK1 en varios sistemas experimentales revelen más funciones de esta quinasa y que expliquen los mecanismos por los cuales otras moléculas de señalización llevan a cabo diversas funciones de señalización.

Además, las quinasas reguladoras del ciclo celular, Chk1 y Chk2, son proteína Ser/Thr quinasas, que funcionan como quinasas reguladoras clave en las vías de respuesta al daño del ADN celular, limitando la progresión del ciclo celular en presencia de daño del ADN. El desarrollo de inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular para el tratamiento del cáncer ha constituido un objetivo principal en el descubrimiento de fármacos durante la última década, como demuestran los tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular que han entrado en ensayos clínicos desde finales de 2005. En la reciente literatura de patentes ha aparecido un gran número de inhibidores de las quinasas Chk1 y Chk2 químicamente diferentes. Se identificaron los motivos estructurales comunes de los inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular. Actualmente existen tres inhibidores de quinasas reguladoras del ciclo celular en desarrollo clínico, un esfuerzo continuo de la industria farmacéutica por identificar nuevas proteínas estructurales para la inhibición de quinasas reguladoras del ciclo celular (Janetka y Ashwell [2009] Expert Opin Ther Pat. 2009 19[2]: 165-97).

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

En el documento WO 99/42463 se describen derivados de quinoxalina sustituidos como antagonistas del receptor de interleuquina-8. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina ni se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

En el documento WO 00/12497 se describen derivados de quinazolina como medicamentos. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina.

El documento WO 03/097615 se refiere al tratamiento de trastornos fibroproliferativos usando inhibidores de TGFβ. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina.

El documento WO 2004/010929 va dirigido a métodos para mejorar la función pulmonar usando inhibidores de TGFβ. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina.

En el documento WO 2005/007652 se describen análogos de quinolin-4-il-amina sustituidos. En la solicitud internacional entre otros se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina. Sin embargo, estos muestran un patrón de sustitución diferente en comparación con los derivados de pirido[2,3-b]pirazina de la presente invención. En la solicitud internacional no se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

En el documento WO 2005/023807 se describen derivados de quinazolin-4-il-amina bicíclicos sustituidos. En la solicitud internacional se no describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina ni se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

El documento WO 2005/042498 se refiere a agonistas del receptor de capsaicina. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina ni se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

El documento WO 2005/065691 va dirigido al tratamiento de gliomas malignos con inhibidores de TGFβ. En la solicitud internacional no se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina.

El documento WO 2006/042289 trata de análogos de quinolin-4-il-amina biarilo sustituidos. En la solicitud internacional entre otros se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina. Sin embargo, estos muestran un patrón de sustitución diferente en comparación con los derivados de pirido[2,3-b]pirazina de la presente invención. En la solicitud internacional no se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

En el documento WO 2006/076646 se describen análogos de quinolin-4-il-amina heteroarilo sustituidos. En la solicitud internacional entre otros se describen derivados de pirido[2,3-b]pirazina. Sin embargo, estos muestran un patrón de sustitución diferente en comparación con los derivados de pirido[2,3-b]pirazina de la presente invención. En la solicitud internacional no se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

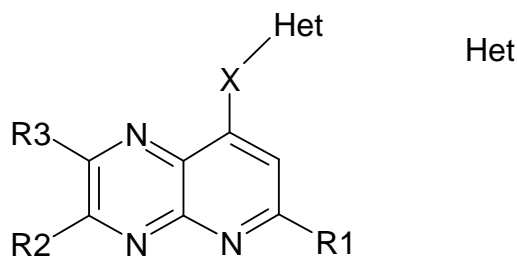
En el documento WO 2008/138878 se describen nuevos derivados de piridopirazina, el proceso de fabricación y usos de los mismos. Sin embargo, estos muestran un patrón de sustitución diferente en comparación con los derivados de pirido[2,3-b]pirazina de la presente invención. En la solicitud internacional no se describen la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales por proteínas que consumen ATP, como los receptores quinasa TGF-beta.

La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante para esta solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos derivados de pirido[2,3-b]pirazina.

- 5 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos de fórmula (I)



10 donde:

X indica ausente, NR4 o CR5R6;

R1 indica un arilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C o un heteroarilo monocíclico que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF<sub>3</sub> y OY;

R2 indica H, A, -OY, -NH<sub>2</sub> o -NAA;

R3 indica H, A, -OY o -NYY;

R4, R5, R6 indican independientemente entre sí ausente, H, A;

R7 indica Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, (CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, (CYY)<sub>n</sub>-O-Het<sup>2</sup>, SY, NO<sub>2</sub>, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>m</sub>A, -CO-Het<sup>2</sup>, -O(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -O(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-CO-NH(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, CHO, COA, =S, =NY y =O;

Y indica H o A;

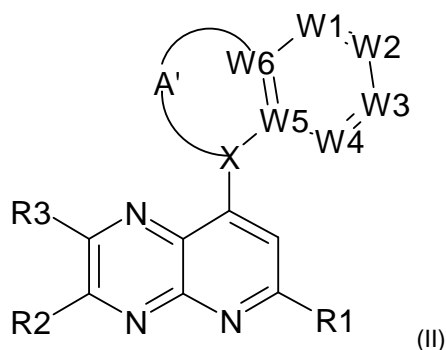
A indica un alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, un grupo -CY=CY- y/o un grupo -C≡-, o indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C;

Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7;

Het<sup>2</sup> indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, (CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, (CYY)<sub>n</sub>-O-Het<sup>3</sup>, SY, NO<sub>2</sub>, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>m</sub>A, -CO-Het<sup>3</sup>, -O(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -O(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-CO-NH(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, CHO, COA, =S, =NY y =O;

- 5  $Het^3$  indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A,  $-(CYY)_n-OY$ ,  $-(CYY)_n-NYY$ , SY,  $NO_2$ , CN, COOY,  $-CO-NYY$ ,  $-NY-COA$ ,  $-NY-SO_2A$ ,  $-SO_2-NYY$ ,  $S(O)_mA$ ,  $-NH-COOA$ ,  $-NH-CO-NYY$ , CHO, COA, =S, =NY y =O;
- Hal indica F, Cl, Br o I;
- m indica 0, 1 o 2;
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4;
- 10 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (II),



- 15 donde:
- A' indica ausente o, junto con X y W5 y W6, indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente R7 como se define arriba o, junto con X y W5 y W6, indica Het como se define arriba;
- 20 X indica ausente, NR4 o CR5R6, siendo R4, R5, R6 como se define arriba o, junto con A' y W5 y W6, indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7 como se define arriba o, junto con A' y W5 y W6, indica Het como se define arriba; con la primera condición de que si X está ausente, A' también está ausente y W5 está unido directamente al resto pirido[2,3-b]pirazina, y con la segunda condición de que si X es NR4, W5 es CR8;
- 25 W1, W2, W3, indican independientemente entre sí N o CR8, con la
- W4, W5, W6 condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W4, W5, W6 sea N;
- R8 indica ausente, H, A, -OY, -NYY, -NY-COY o  $Het^2$ , siendo Y  $Het^2$  como se define arriba, donde en caso de  $Het^2$  se refiere a  $Het^3$ , siendo  $Het^3$  también como se define arriba;

- 30 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (II), donde:

X indica NR4 o CR5R6, siendo R4, R5, R6 como se define arriba, indica preferiblemente NR4, y donde en caso de la fórmula (II), A' está ausente;

- 35 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.



En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), donde:

- 5 en caso de la fórmula (I) X está ausente o donde en caso de la fórmula (II), X y A' están ambos ausentes y W5 está unido directamente al resto pirido[2,3-b]pirazina o donde en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y W6 indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7 como se define arriba, o donde en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y W6, indica Het como se define arriba;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 10 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

en caso de la fórmula (I) Het y en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y W6 y el heterociclo que consta de W1 a W6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: piridinilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, naftiridinilo, [2,7]naftiridin-1-ilo, [3,7]naftiridin-1-ilo, [2,6]naftiridin-1-ilo, isoquinolinilo, isoquinolin-1-ilo, pirrolopiridinilo, pirrolo[3,2-c]piridin-1-il, furopiridinilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo;

- 15 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

R2 y R3 indican H;

- 20 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (II) y las realizaciones anteriores, donde:

W1, W2, W3, uno de entre W1, W2 o W3 es N y los demás W son CR8,

- 25 W4, W5, W6 siendo R8 como se define arriba;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

- 30 R4 indica H;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

- 35 R1 indica arilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de C que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF<sub>3</sub>, OY, siendo Y y Hal como se define arriba;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 40 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

R7 indica A, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, siendo Y, n y Het<sup>2</sup> como se define arriba;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

5 R8 indica ausente, H, A, -NYY o Het<sup>2</sup>, siendo Y y Het<sup>2</sup> como se define arriba;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

10 Y indica H o A;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

15 A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

20 Hal indica F o Cl;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

25 n es 0, 1 o 2;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y la fórmula (II), y las realizaciones anteriores, donde:

30 X en caso de la fórmula (I) o la fórmula (II) está ausente o indica NR<sub>4</sub>, donde en caso de la fórmula (II), si X está ausente, A' también está ausente y W<sub>5</sub> está unido directamente al resto pirido[2,3-b]-pirazina; o

35 X, A', W<sub>5</sub>, W<sub>6</sub> en caso de la fórmula (II), juntos indican arilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R<sub>7</sub>, o juntos indican Het; y

Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente R<sub>7</sub>; y

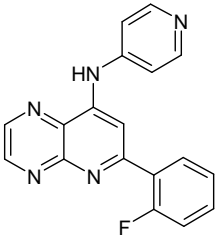
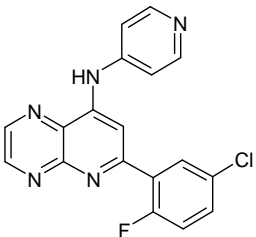
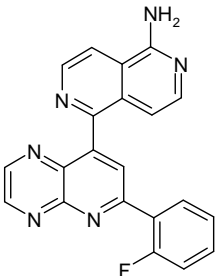
40 Het<sup>2</sup> indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY o -(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>; y

- Het<sup>3</sup> indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal o A; y
- W1, W2, W3, en caso de la fórmula (II) independientemente entre sí
- 5 W4, W5, W6 indican N o CR8, con la condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W4, W5, W6 sea N; preferiblemente uno de W1, W2 o W3 es N y los demás W son CR8; y
- R1 indica arilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de C que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF<sub>3</sub> y OY; y
- R2, R3, R4 independientemente entre sí indican H o A; y
- 10 R7 indica A, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; y
- R8 indica ausente, H, A, -NYY o Het<sup>2</sup>; e
- Y indica H o A; y
- A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C; y
- Hal indica F o Cl; y
- 15 n es 0, 1 o 2;

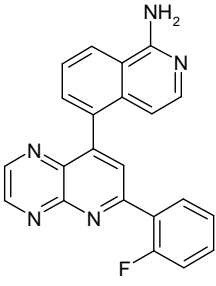
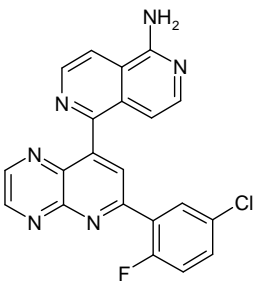
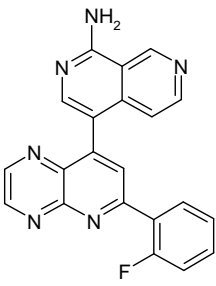
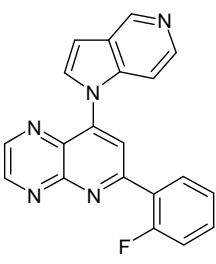
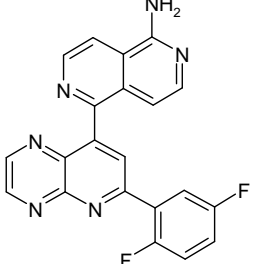
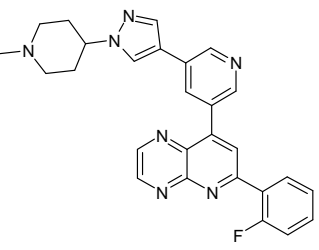
y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

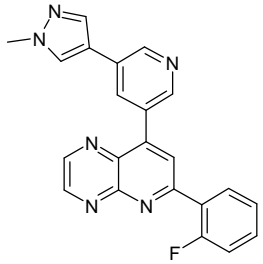
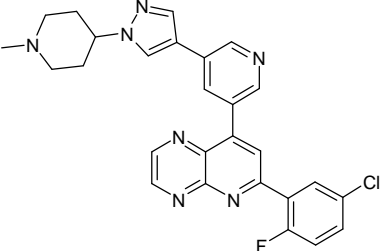
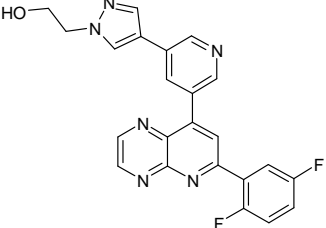
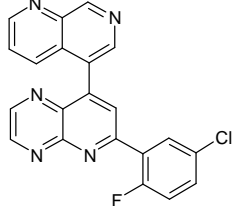
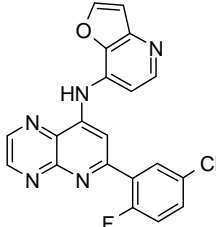
20

<p><b>Compuesto 1</b></p>	
<p><b>Compuesto 2</b></p>	
<p><b>Compuesto 3</b></p>	

(continuación)

<b>Compuesto 4</b>	 <chem>Nc1ccc2nc3c(c1)nc4c3nc5ccccc5F4</chem>
<b>Compuesto 5</b>	 <chem>Nc1ccc2nc3c(c1)nc4c3nc5cc(Cl)cc5F4</chem>
<b>Compuesto 6</b>	 <chem>Nc1ccc2nc3c(c1)nc4c3nc5ccccc5F4</chem>
<b>Compuesto 7</b>	 <chem>c1ccc2nc3c(c1)nc4c3nc5c2ncc5F4</chem>
<b>Compuesto 8</b>	 <chem>Nc1ccc2nc3c(c1)nc4c3nc5cc(F)c(F)cc54</chem>
<b>Compuesto 9</b>	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3c(c2)nc4c3nc5ccccc5F4</chem>

(continuación)

<b>Compuesto 10</b>	
<b>Compuesto 11</b>	
<b>Compuesto 12</b>	
<b>Compuesto 13</b>	
<b>Compuesto 14</b>	

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

10 Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la fórmula (I) y la fórmula (II) y los compuestos 1 a 14 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no tiene sustituyentes.

El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes.

- 5 Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc» para los fines de esta invención se refieren a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden estar ramificados o ser de cadena lineal y tener preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueniilos  $C_2$ - $C_{10}$  y alquiniilos  $C_2$ - $C_{10}$ . Los alqueniilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquiniilos al menos un triple enlace C-C. Los alquiniilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuado son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ;  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C(=CH_2)-CH_3$ ), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo ( $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo  $C_1$ - $C_4$ . Un radical alquilo  $C_1$ - $C_4$  es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

20 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo  $C_3$ - $C_9$  y el cicloalquilo  $C_4$ - $C_8$ . Un radical cicloalquilo  $C_4$ - $C_8$  es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

30 El término «heterociclilo» o «heterociclo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos del anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de cualquier otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

45 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos de radicales «arilo» adecuados fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

55 El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como

aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilocicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significan que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y los radicales cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están unidos a los compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente, el radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperacililoxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

El término «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refiere a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, flúor), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>O).

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos que se describen por ejemplo en:

(i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

(ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y

(iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia.

Además, se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden en su caso mostrar igualmente el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el alcance y el espíritu de la invención.



Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de moléculas de solvato o de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados de orden y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden encontrarse en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán pertenecientes a la invención.

Los compuestos de la invención sorprendentemente se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de proteínas que consumen ATP, preferiblemente tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, más preferiblemente TGF-beta, RON, TAK1, CHK2, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 y TbR de tipo II. Es más preferible inhibir las serina/treonina quinasas. Las quinasas más preferibles que se desea inhibir son el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2, muy preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta.

Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención que son inhibidores de proteínas que consumen ATP generalmente tienen una constante de inhibición  $IC_{50}$  de menos de aproximadamente  $10 \mu M$  y, preferiblemente, de menos de aproximadamente  $1 \mu M$ .

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos, por ejemplo ensayos como los que se describen en este documento. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibidor que normalmente está documentado por valores de  $IC_{50}$  en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

Como se describe en este documento, estas vías de señalización son relevantes para diversas enfermedades. En consecuencia, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que dependen de dichas vías de señalización mediante la interacción con una o más de estas vías de señalización. La presente invención, por tanto, se refiere a compuestos según la invención como promotores o inhibidores,

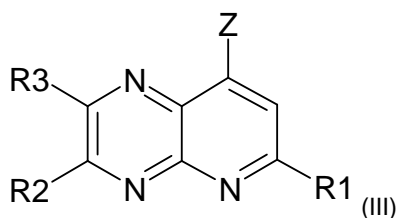
preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en este documento, en particular de la vía de señalización de TGFβ.

5 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando el uso de un compuesto de la invención para la inhibición de proteínas que consumen ATP, preferiblemente el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2.

10 Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia al objetivo de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, pueden medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



donde

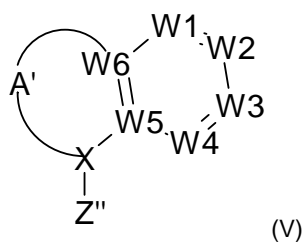
Z indica Hal o B(OH)<sub>2</sub>, y

R1, R2, R3 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

20 con un compuesto de fórmula (IVa), fórmula (IVb) o fórmula (V)

H-X-Het o Z'-Het o

(IVa) (IVb)

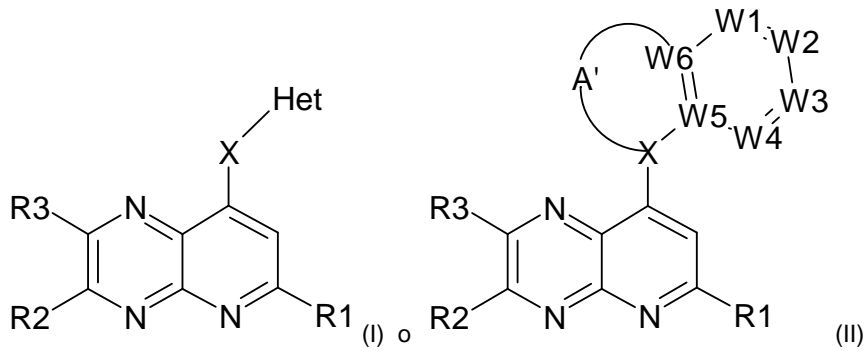


donde

Z', Z'' independientemente entre sí indican Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

X, Het, A', W1, W2, W3, W4, W5, W6 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

para obtener el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II)

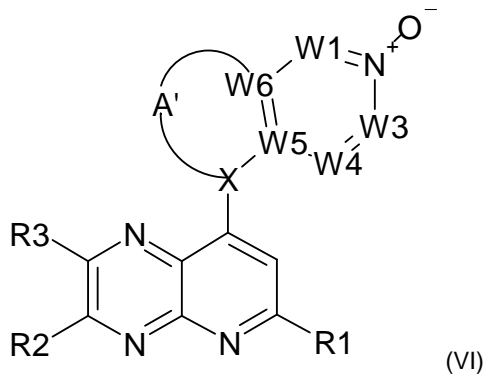


donde

R1, R2, R3, X, Het, A', W1, W2, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

5 o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

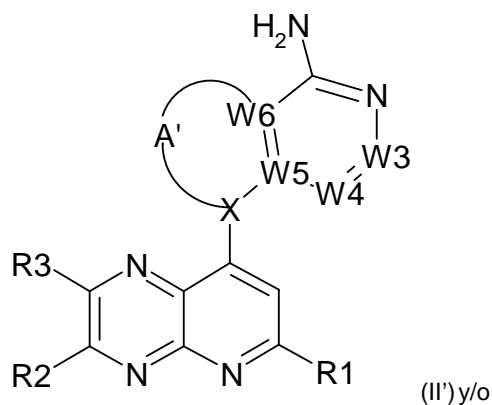


donde

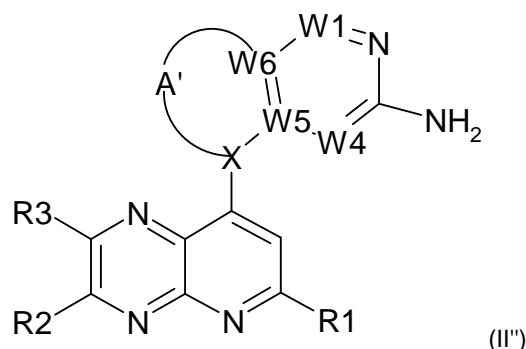
10 R1, R2, R3, X, A', W1, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

con cloruro de alquil- o arilsulfonilo, como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo, piridina o alquil-piridina y una alquilamina primaria, como etanolamina o propilamina,

para obtener el compuesto de fórmula (II') y/o fórmula (II'')



15



donde

R1, R2, R3, X, A', W1, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

5 y, opcionalmente,

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (II') o fórmula (II'') en una sal del mismo.

10 Algunos productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, n-heptano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

15 Los compuestos de la invención y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede  
20 hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, sin aislarlas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

25 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol,  
30 como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobencono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados,  
35 alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

40 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, realizando un

seguimiento de la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifático, alicíclico, aralifático, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, aunque no exclusivamente, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidea, retinopatía

diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente. También se pretende que comprenda un método de tratamiento correspondiente que suponga la administración de al menos un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias activas (principios, fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o las otras sustancias son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas (principios, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

<b>Tabla 1</b>		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (AeternaZentaris) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexede Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clotarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilciticidina (Taiho)

<b>Tabla 1</b>		
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + <sup>32</sup> P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafofamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)

<b>Tabla 1</b>		
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas / Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchronax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina



<b>Tabla 1</b>		
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaxoxirial (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium) SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatió-	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)

	S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
--	--	---

5 En una realización preferida se administra un producto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de la presente invención son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia.

10 Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por los expertos en la materia (documento WO 00/61186).

15 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los estrógenos a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, flvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

20 El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

25 El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

30 El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulcano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-

35 [diamina(cloro)platino(II)], diarizidinilpermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonyl-daunorubicina (documento WO 00/50032).

40 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxietopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacín-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados dentro de «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos una sustancia farmacológicamente activa (fármaco, principio) adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos una sustancia farmacológicamente activa distinta a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este

documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes para supositorios, endurecer por calor y extraer los supositorios de los moldes.

aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no exclusivamente, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de

hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol de acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado por diversos medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, si se desea con agua y solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

HPLC/EM (condiciones A):

columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm<sup>2</sup>

gradiente: A:B = 96:4 a 0:100

caudal: 2,4 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopía de masas: modo positivo

HPLC/EM (condiciones B):

columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 100 x 3 mm<sup>2</sup>

gradiente: A:B = 99:1 to 0:100

caudal: 2,0 ml/min

eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%

eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%

longitud de onda: 220 nm

espectroscopía de masas: modo positivo

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)<sup>+</sup>

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DIAD: diisopropilazodicarboxilato; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCl: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; Et<sub>3</sub>H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); PPh<sub>3</sub>: trifenilfosfina; temp.: temperatura; THF: tetrahydrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

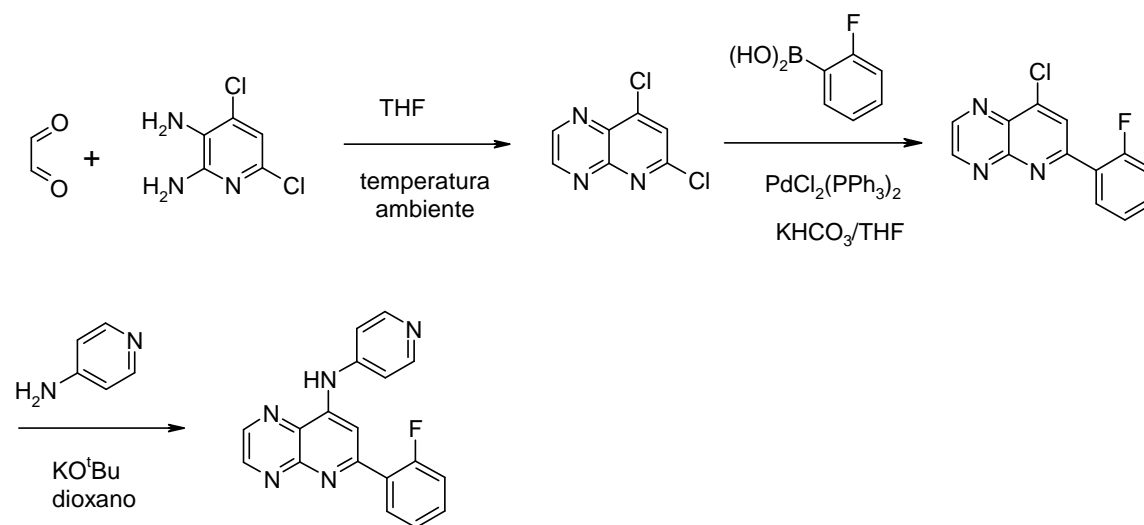
Los contenidos de todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en su integridad. La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

## Ejemplos

### 5 I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos. No obstante, se encuentra en el conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos de modo diferente.

#### Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 1



10

1. Una solución de 4,81 g (27 mmol) de 4,6-dicloro-piridin-2,3-diamina (síntesis descrita en J. E. Schelling, C. A. Salemink, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 91, 650 [1972]) en 50 ml de THF se trató con 5,22 g (27 mmol) de una solución al 30 % de glicoxal en agua y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución de carbonato sódico diluida. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo como eluyente, para obtener 6,8-dicloro-pirido[2,3-b]pirazina como agujas finas blanquecinas; HPLC/EM (B): 1,93 min, [M+H] 200.

15

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,16 (d,  $J=1,7$ , 1H), 9,05 (d,  $J=1,7$ , 1H), 7,89 (s, 1H).

2. Se calentó una solución de 1,60 g (8,00 mmol) de 6,8-dicloro-pirido[2,3-b]pirazina, 1,12 g (8,00 mmol) de ácido 2-fluorofenilborónico y 961 mg (9,60 mmol) de bicarbonato potásico en 16 ml de THF y 1,6 ml de agua a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 112 mg (0,16 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, se secó al vacío y se recrystalizó a partir de 2-propanol: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazina como cristales ligeramente amarillos; HPLC/EM (B): 2,68 min, [M+H] 260.

25

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,08 (d,  $J=1,7$ , 1H), 8,96 (d,  $J=1,7$ , 1H), 8,36 (d,  $J=1,4$ , 1H), 8,27 (td,  $J=7,9$ , 1,8, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (ddd,  $J=11,6$ , 8,3, 0,8, 1H).

30

3. Se calentó una solución de 52,2 mg (0,20 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazina en 1 ml de dioxano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 20,7 mg (0,22 mmol) de 4-aminopiridina y 47,3 mg (0,42 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se extrajo varias veces con diclorometano; la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se combinó con el filtrado y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se repartieron entre solución de bicarbonato sódico y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para obtener [6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-piridin-4-il-amina como cristales de color amarillo; HPLC/EM (A): 1,37 min, [M+H] 318.

35

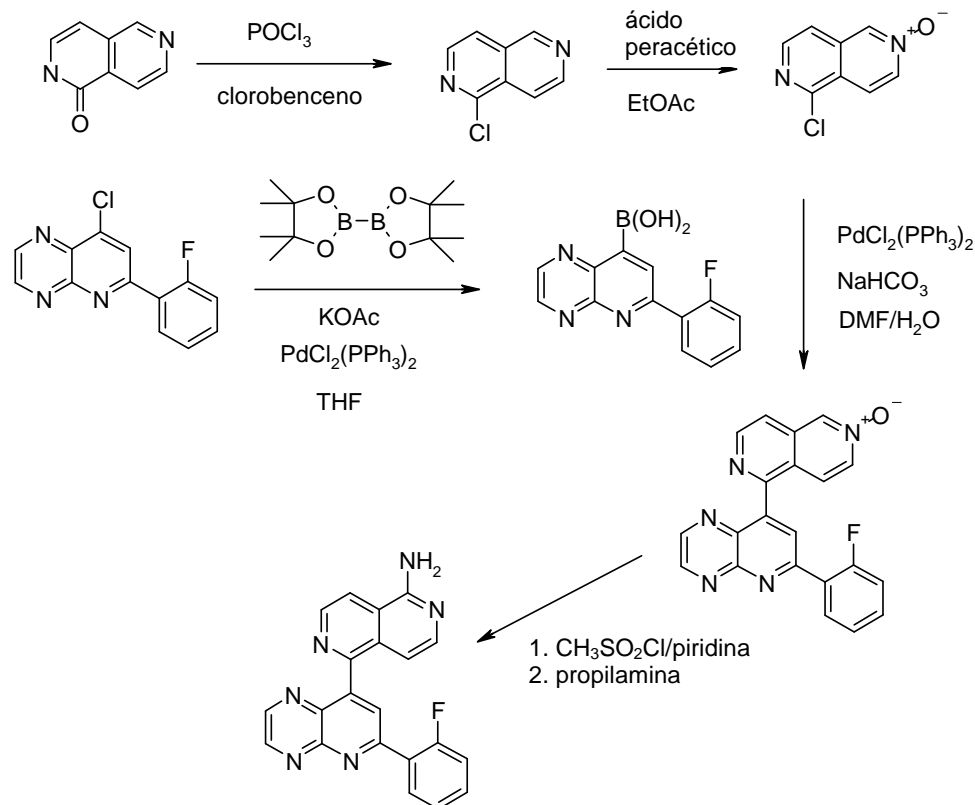


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 10,06 (s, 1H), 9,19 (d,  $J=1,8$ , 1H), 8,99 (d,  $J=1,8$ , 1H), 8,50 (m, 2H), 8,11 (td,  $J=8,0$ , 1,9, 1H), 7,97 (d,  $J=1,5$ , 1H), 7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 2H).

Los compuestos 2 y 14 se prepararon de forma similar.

### Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 3

5



1. Se añadieron lentamente, con agitación, 184 ml (2,00 mol) de oxloruro de fósforo a una suspensión de 146 g (1,00 mol) 2,6-naftiridin-1(2H)-ona en 1500 ml de clorobenceno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C, se agitó a esta temperatura durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con clorobenceno y se secaron al vacío. El residuo se recogió en 1,5 l de agua enfriada en hielo, 350 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % hasta alcanzar un valor de pH de 7 a 8. El precipitado así formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, para obtener 1-cloro-[2,6]naftiridina como cristales de color marrón; HPLC/EM (A): 1,62 min, [M+H] 165.

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,54 (d,  $J=0,8$ , 1H), 8,86 (d,  $J=5,9$ , 1H), 8,54 (d,  $J=5,6$ , 1H), 8,11 (dd,  $J=5,6$ , 0,8, 1H), 8,07 (d,  $J=5,9$ , 1H).

2. Se añadieron, con agitación, 205 ml (1,2 mol) de ácido peracético (solución al 39 % en ácido acético) a una solución de 98,8 g (0,60 mol) de 1-cloro-[2,6]naftiridina en 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y ácido acético, se trató con porciones de disulfito sódico con agitación hasta que la prueba de peróxido fue negativa. La mezcla se ajustó, a continuación, a un valor de pH de 8 con solución acuosa de NaOH. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron, para obtener 1-cloro-[2,6]naftiridin 6-óxido como cristales ligeramente amarillos. La fase orgánica del filtrado se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de terc-butil-metil-éter, para obtener más cantidad de producto. HPLC/EM (A): 1,16 min, [M+H] 181.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9,00 (d,  $J=1,8$ , 1H), 8,33 (d,  $J=5,7$ , 1H), 8,28 (dd,  $J=7,3$ , 1,8, 1H), 8,04 (d,  $J=7,3$ , 1H), 7,71 (d,  $J=5,6$ , 1H).

3. Se calentó una suspensión de 1,30 g (5,00 mmol) de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3]pirazina, 1,65 g (6,50 mmol) de bis-pinacolato-diboro y 1,47 g (15 mmol) de acetato de potasio seco en 20 ml de THF a 80 °C bajo

atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 70 mg (0,10 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener ácido [6-(2-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-borónico como un sólido gris oscuro; HPLC/EM (A): 1,72 min, [M+H] 270.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 9,23 (d, J=1,8, 1H), 9,10 (d, J=1,8, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,44 (d, J=2,5, 1H), 8,10 (td, J=7,8, 1,6, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (m, 2H).

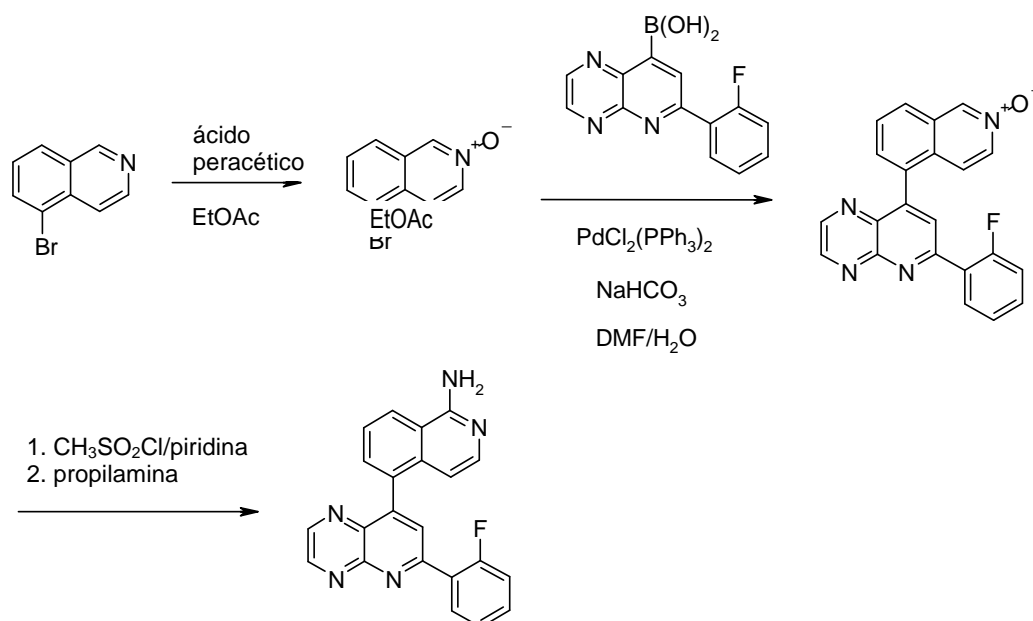
4. Se calentó una suspensión de 120 mg (0,45 mmol) de ácido [6-(2-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-8-il]borónico, 73 mg (0,41 mmol) de 6-óxido de 1-cloro-[2,6]-naftiridina y 41 mg (0,49 mmol) de bicarbonato sódico en 1 ml de DMF y 0,5 ml de agua a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 5,7 mg (0,008 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 6-(2-fluorofenil)-8-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazina como un sólido de color marrón; HPLC/EM (A): 1,61 min, [M+H] 370.

5. Se añadieron lentamente 40 mg (0,35 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a una suspensión de 107 mg (0,29 mmol) de 6-(2-fluorofenil)-8-(6-oxi-[2,6]naftiridin-1-il)-pirido[2,3-b]pirazina en 0,9 ml de piridina y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 430 mg (7,27 mmol) de propilamina y la mezcla se agitó durante otros 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 5-[6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-[2,6]naftiridin-1-il-amina como cristales marrón claro; HPLC/EM (A): 1,45 min, [M+H] 369.

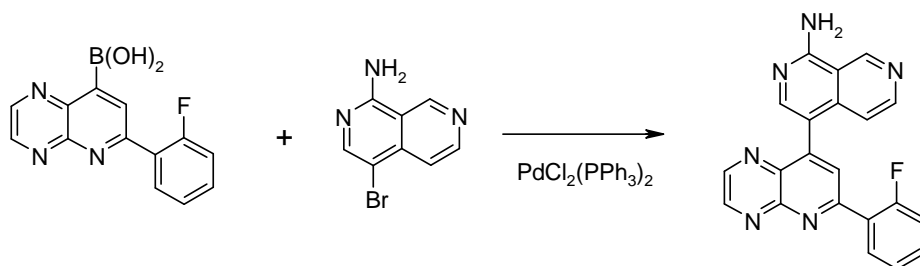
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 9,20 (d, J=1,7, 1H), 8,91 (d, J=1,7, 1H), 8,71 (d, J=5,8, 1H), 8,31 (d, J=2,2, 1H), 8,25 (dd, J=5,8, 0,8, 1H), 8,21 (td, J=7,9, 1,8, 1H), 7,77 (d, J=6,0, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,33 (dd, J=6,0, 0,8, 1H).

25 Los compuestos 5 y 8 se prepararon de forma similar.

El compuesto 4 se preparó de forma similar según el siguiente esquema de reacción:



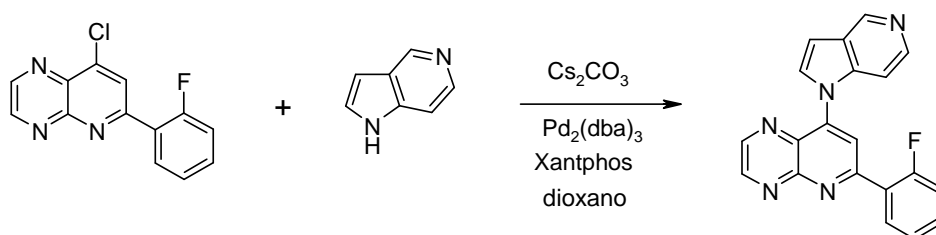
30 **Ejemplo 3:** Síntesis del compuesto 6



La reacción se realizó de forma similar al paso 4 del ejemplo 2.

#### Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 7

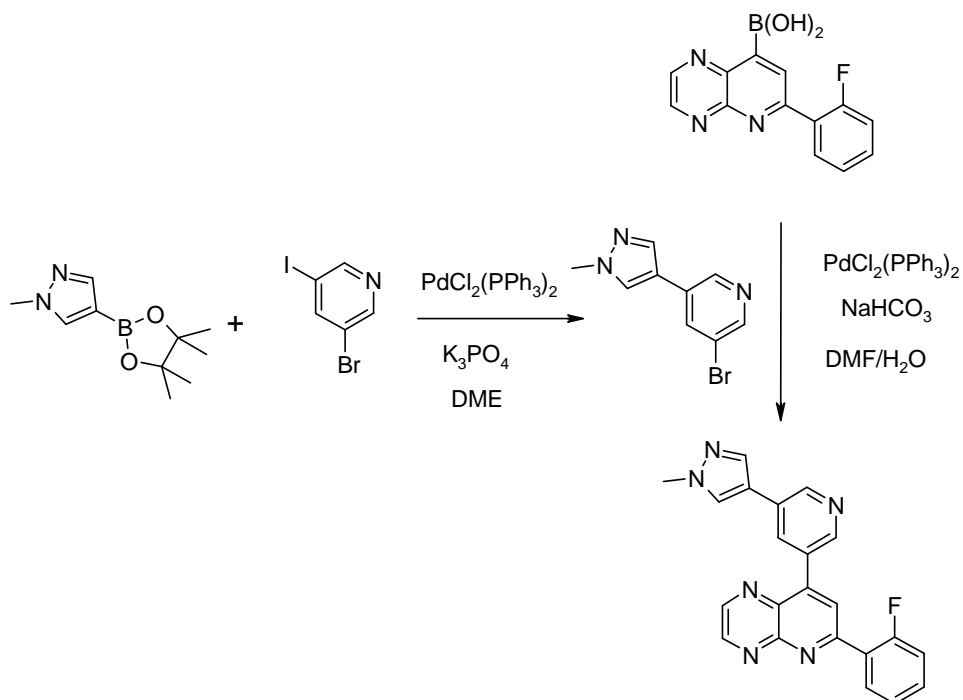
5



La reacción se puede realizar de forma similar a un procedimiento de la literatura: J. Yin, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048.

#### Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 10

10



1. Se calentó una suspensión de 5,68 g (20,0 mmol) de 3-bromo-5-yodo-piridina, 4,37 g (21,0 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 8,49 g (40,0 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 40 ml de 1,2-dimetoxietano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 281 mg (0,40 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina como cristales incoloros; HPLC/EM (A): 1,77 min, [M+H] 238/240.

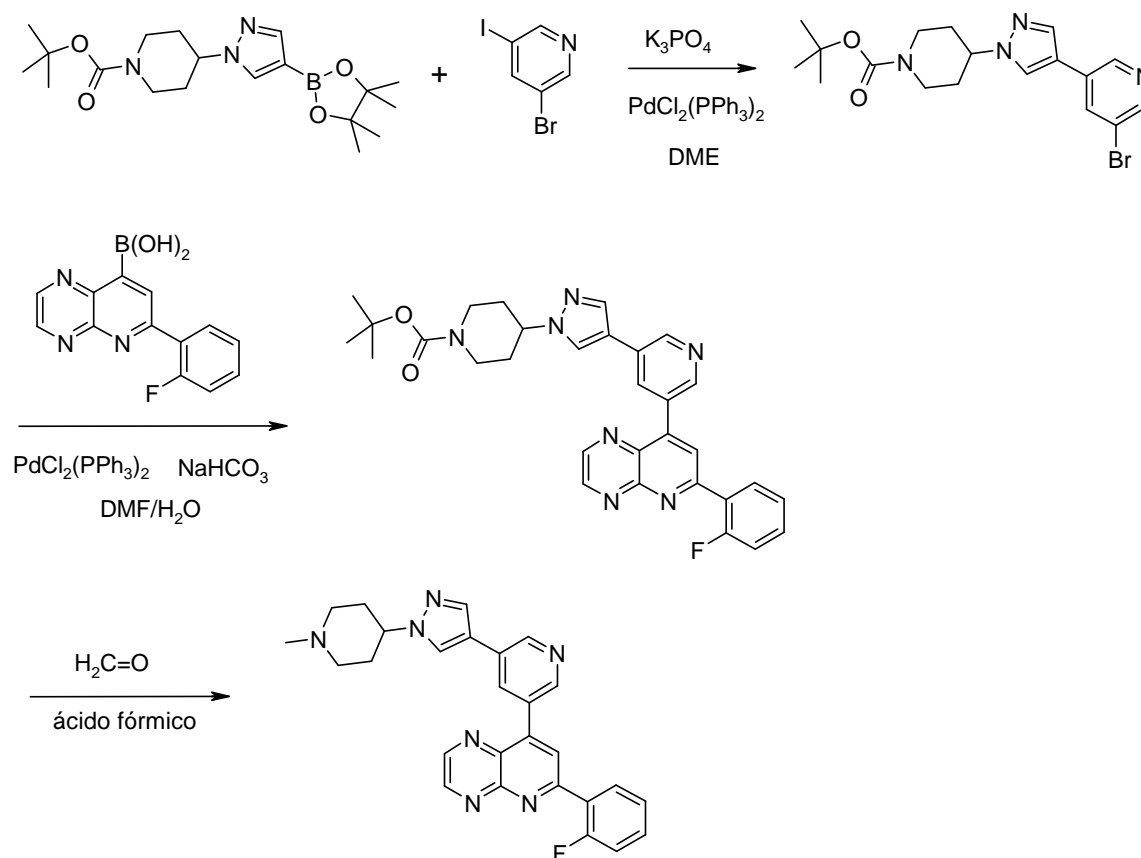
15

20

2. Se calentó una suspensión de 119 mg (0,50 mmol) de 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina, 148 mg (0,55 mmol) de ácido [6-(2-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-borónico y 7,0 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en 1 ml de DMF a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de 50 mg (0,60 mmol) de bicarbonato sódico en 0,5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 6-(2-fluorofenil)-8-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pirido[2,3-b]pirazina como un sólido blanquecino; HPLC/EM (B): 2,27 min, [M+H] 383.
- RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ = 9,24 (d, J=1,7, 1H), 9,12 (d, J=1,7, 1H), 8,98 (d, J=2,1, 1H), 8,84 (d, J=2,0, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (td, J=8,0, 1,8, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

El compuesto 11 se puede preparar de forma similar.

### Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 9



15

1. Se calentó una suspensión de 5,68 g (20,0 mmol) de 3-bromo-5-yodo-piridina, 7,55 g (20,0 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (síntesis descrita en el documento WO 2007/066187) y 8,49 g (40,0 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 40 ml de 1,2-dimetoxietano a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 421 mg (0,60 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) y 50  $\mu$ l (0,361 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre THF y solución de cloruro sódico saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de isopropanol para obtener éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico como cristales ligeramente amarillos; HPLC/EM (A): 2,41 min, [M+H] 407/409.

20

2. Se calentó una suspensión de 296 mg (0,73 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico, 215 mg (0,80 mmol) de ácido [6-(2-fluorofenil)pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-borónico y 10 mg (0,015 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) en 1,5 ml de DMF a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de 73 mg (0,87 mmol) de bicarbonato sódico en

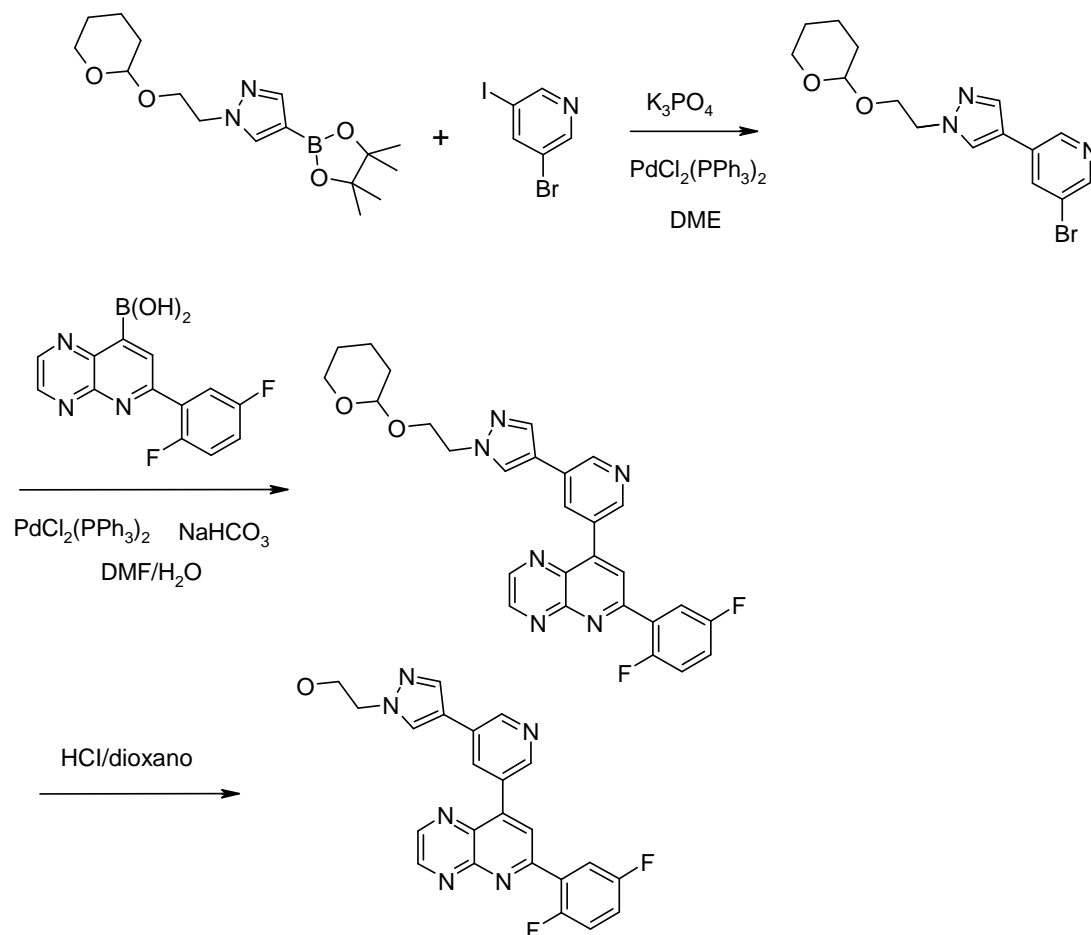
25

0,75 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico como cristales sólidos blanquecinos; HPLC/EM (A): 2,37 min, [M+H] 552.

3. Se trató una solución de 85 mg (0,15 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-[6-(2-fluorofenil)-pirido[2,3-b]pirazin-8-il]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 0,5 ml de ácido fórmico con 36 µl (0,45 mmol) de una solución acuosa de formaldehído al 35 % y se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío y se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó en agua y se secó. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente para obtener 6-(2-fluorofenil)-8-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il}-pirido[2,3-b]-pirazina como un sólido blanquecino; HPLC/EM: 1,47 min, [M+H] 466.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ = 9,24 (d, J=1,7, 1H), 9,12 (d, J=1,7, 1H), 8,99 (d, J=2,1, 1H), 8,82 (d, J=2,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (t, J=2,1, 1H), 8,40 (d, J=2,1, 1H), 8,15 (td, J=8,0, 1,9, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,86 (d, J=11,3, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (m, 6H).

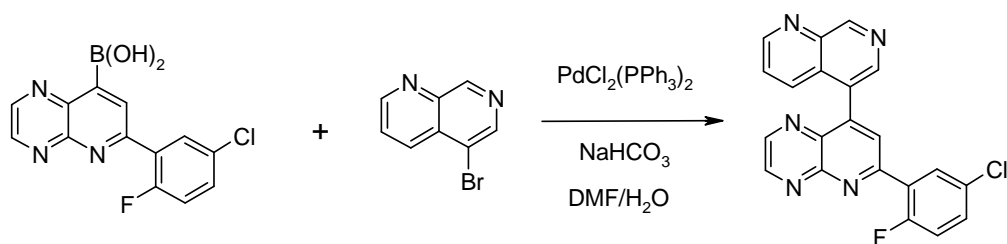
### Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 12



20

La síntesis se puede realizar de forma similar al ejemplo 2.

### Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 13



La síntesis se puede realizar como en el paso 5 del ejemplo 1.

## II. Ensayos

### 5 Ejemplo 9: Ensayo (enzimático) *in vitro* para la determinación de la eficacia de inhibidores de la inhibición de los efectos mediados por TGF-beta

El ensayo de quinasas se realizó como ensayo FlashPlate en placas de 384 pocillos. Se incubaron 31,2 nM de GST-ALK5, 439 nM de GST-SMAD2 y 3 mM de ATP (con 0,3  $\mu\text{Ci}$  de  $^{33}\text{P}$ -ATP/pocillo) en un volumen total de 35  $\mu\text{l}$  (20 mM de HEPES, 10 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 5 mM de  $\text{MnCl}_2$ , 1 mM de DTT, 0,1 % de BSA, pH 7,4) sin o con sustancia problema (5-10 concentraciones) a 30 °C durante 45 min. La reacción se detuvo con 25  $\mu\text{l}$  de 200 mM de solución de EDTA, se filtró con succión a temperatura ambiente después de 30 min y los pocillos se lavaron 3 veces con 100  $\mu\text{l}$  de solución de NaCl al 0,9 %. La radioactividad se midió en el TopCount. El valor de  $\text{IC}_{50}$  se calculó usando RS1. Los resultados se muestran en la tabla 2.

### 15 Ejemplo 10: Inhibición de la fosforilación de Smad2/3 en células Mv1Lu mediante inhibidores del receptor quinasa I de TGF-beta

Este ensayo se usó para determinar la potencia inhibidora de los compuestos sobre la fosforilación inducida por TGF-beta de Smad2 (Ser465/467) y Smad3 (Ser423/425). Se sembraron células Mv1-Lu (línea de células epiteliales de pulmón de visón *Mustela vison*; número ATCC: CCL-64) en DMEM (Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (Pan Biotech) a una densidad celular definida en placas de 24 o 96 pocillos (placa de 24 pocillos:  $1,5 \times 10^5$  células por pocillo; placa de 96 pocillos:  $4 \times 10^4$  células por pocillo). Los cultivos celulares se incubaron en DMEM a 37 °C y con  $\text{CO}_2$  al 10 %. Al día siguiente, el medio se cambió y las células estuvieron sin suero durante 16 a 20 horas. El día siguiente se añadieron a los pocillos diluciones seriadas de compuestos que se preincubaron durante 1,5 horas antes de añadir el ligando TGF-beta 1 recombinante (concentración final: 5 ng/ml; R&D Systems). Después de una hora de estimulación con el ligando, se prepararon los lisados y se analizaron usando un kit de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (kit PathScan Phospho-Smad2, Cell Signaling Technologies). El ELISA detecta Smad2 fosforilado, así como Smad3 también fosforilado con el anticuerpo específico de fosforilación. Las células estimuladas con TGF-beta y las no estimuladas sirvieron como controles positivo y negativo (control 100% y fondo). La concentración del vehículo DMSO se mantuvo constante a 0,2 % (v/v) en todos los pocillos. La relación dosis-respuesta se ajustó usando algoritmos de ajuste de la curva del paquete de software de estadística RS1 (Brooks Automation Inc. RS/1- Statistical Tools Handbook. Versión 6.2) para determinar la concentración a la cual se consigue el 50 % de la inhibición máxima ( $\text{IC}_{50}$ ) de la fosforilación de Smad2/3. Los resultados se muestran en la tabla 2.

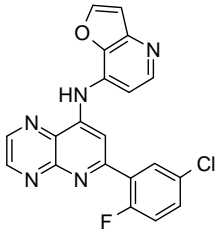
Tabla 2

Compuesto	Estructura	Nombre	HPLC/ EM tR [min]	HPLC /EM [M+H]	Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 9)			Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 10)		
					0	>10 $\mu\text{M}$	>10 $\mu\text{M}$	+	1-10 $\mu\text{M}$	+
1		[6-(2-Fluorofenil)pirido-[2,3-b]pirazin-8-il]-piridin-4-il-amina	1,37 (A)	318		++			++	

Compuesto	Estructura	Nombre	HPLC/ EM tR [min]	HPLC /EM [M+H]	Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 9)		Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 10)	
					0	>10 $\mu$ M	0	>10 $\mu$ M
2		[6-(5-Cloro-2-fluorofenil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-piridin-4-il-amina	1,55 (A)	352		++		++
3		5-[6-(2-Fluorofenil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-[2,6]-naftiridin-1-il-amina	1,45 (A)	369		++		++
4		5-[6-(2-Fluorofenil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-isoquinolin-1-il-amina	1,61 (A)	368		++		++
5		5-[6-(5-Cloro-2-fluorofenil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-[2,6]-naftiridin-1-il-amina	1,72 (A)	403				++

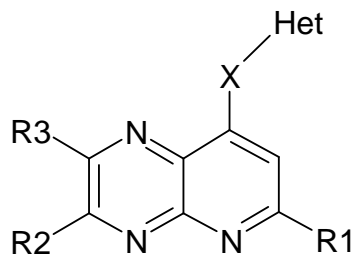
Compuesto	Estructura	Nombre	HPLC/ EM tR [min]	HPLC /EM [M+H]	Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 9)			Actividad T $\beta$ R (Ejemplo 10)			
					0	>10 $\mu$ M	+	1-10 $\mu$ M	++	<1 $\mu$ M	0
6		4-[6-(2-Fluorofenil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-[2,7]-naftiridin-1-il-amina	1,32 (A)	369			++				++
8		5-[6-(2,5-Difluorofenil)pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-2,6-naftiridin-1-amina	1,67 (B)	387							++
9		6-(2-Fluorofenil)-8-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il]-pirido-[2,3-b]-pirazina	1,47 (A)	466			++				++
10		6-(2-Fluorofenil)-8-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-pirido-[2,3-b]-pirazina	2,27 (B)	383			++				++
12		2-[4-[5-[6-(2-Fluorofenil)pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]-3-piridil]-pirazol-1-il]etanol	1,63 (A)	413			++				++



Compuesto	Estructura	Nombre	HPLC/ EM tR [min]	HPLC /EM [M+H]	Actividad TβR (Ejemplo 9)		Actividad TβR (Ejemplo 10)	
					0	>10 μM	0	>10 μM
14		N-[6-(5-Cloro-2-furofeneil)-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-il]furo-[3,2-b]-piridin-7-amina	1,65 (A)	392		++		++

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

5

donde:

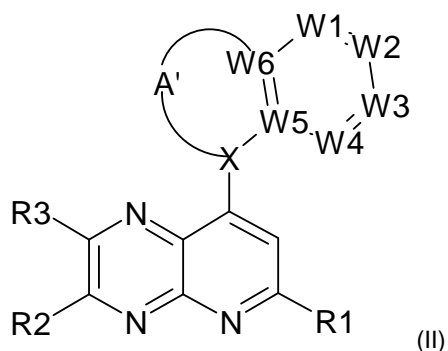
- X indica ausente, NR4 o CR5R6;
- R1 indica un arilo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C o un heteroarilo monocíclico que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF<sub>3</sub> y OY;
- R2 indica H, A, -OY, -NH<sub>2</sub> o -NAA;
- R3 indica H, A, -OY o -NYY;
- R4, R5, R6 indican independientemente entre sí ausente, H, A;
- R7 indica Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, (CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, (CYY)<sub>n</sub>-O-Het<sup>2</sup>, SY, NO<sub>2</sub>, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>m</sub>A, -CO-Het<sup>2</sup>, -O(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -O(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>, CHO, COA, =S, =NY y =O;
- Y indica H o A;
- A indica un alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en el que 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de H pueden estar sustituidos independientemente entre sí por Hal y/o en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, un grupo -CY=CY- y/o un grupo -C≡C-, o indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C;
- Het indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7;
- Het<sup>2</sup> indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, (CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, (CYY)<sub>n</sub>-O-Het<sup>3</sup>, SY, NO<sub>2</sub>, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>m</sub>A, -CO-Het<sup>3</sup>, -O(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -O(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-COO-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -NH-CO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -OCO-NH-(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>3</sup>, CHO, COA, =S, =NY y =O;
- Het<sup>3</sup> indica un heterociclo mono, bi o tricíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de C y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, SY, NO<sub>2</sub>, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO<sub>2</sub>A, -SO<sub>2</sub>-NYY, S(O)<sub>m</sub>A, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY y =O;

40

Hal indica F, Cl, Br o I;  
 m indica 0, 1 o 2;  
 n indica 0, 1, 2, 3 o 4;

5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de fórmula (II) según la reivindicación 1,



10 donde:

A' indica ausente o, junto con X y W5 y W6, indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido por al menos un sustituyente R7 según la reivindicación 1 o, junto con X y W5 y W6, indica Het según la reivindicación 1;

15 X indica ausente, NR4 o CR5R6, siendo R4, R5, R6 según la reivindicación 1 o, junto con A' y W5 y W6, indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7 según la reivindicación 1 o, junto con A' y W5 y W6, indica Het según la reivindicación 1; con la primera condición de que si X está ausente, A' también está ausente y W5 está unido  
 20 directamente al resto pirido[2,3-b]pirazina, y con la segunda condición de que si X es NR4, W5 es CR8;

W1, W2, W3, indican independientemente entre sí N o CR8, con la

W4, W5, W6 condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W4, W5, W6 sea N;

25 R8 indica ausente, H, A, -OY, -NYY, -NY-COY o Het<sup>2</sup>, siendo Y y Het<sup>2</sup> según la reivindicación 1, donde en caso de Het<sup>2</sup> se refiere a Het<sup>3</sup>, siendo Het<sup>3</sup> también según la reivindicación 1;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

30 X indica NR4 o CR5R6, siendo R4, R5, R6 según la reivindicación 1, indica preferiblemente NR4, y donde en caso de la fórmula (II), A' está ausente;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

35 en caso de la fórmula (I) X está ausente o donde en caso de la fórmula (II), X y A' están ambos ausentes y W5 está unido directamente al resto pirido[2,3-b]pirazina o donde en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y

W6 indica arilo mono o bicíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7 según la reivindicación 1, o donde en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y W6, indica Het según la reivindicación 1;

5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

10 en caso de la fórmula (I) Het y en caso de la fórmula (II) X, junto con A' y W5 y W6 y el heterociclo que consta de W1 a W6 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: piridinilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, naftiridinilo, [2,7]naftiridin-1-ilo, [3,7]naftiridin-1-ilo, [2,6]naftiridin-1-ilo, isoquinolinilo, isoquinolin-1-ilo, pirrolopiridinilo, pirrolo[3,2-c]piridin-1-il, furopiridinilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

15 X en caso de la fórmula (I) o la fórmula (II) está ausente o indica NR<sub>4</sub>, donde en caso de la fórmula (II), si X está ausente, A' también está ausente y W5 está unido directamente al resto pirido[2,3-b]pirazina; o

X, A', W5, W6 en caso de la fórmula (II), juntos indican arilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de C, cada uno de los cuales puede estar sustituido independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7, o juntos indican Het; y

20 Het indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente R7; y

25 Het<sup>2</sup> indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal, A, -(CYY)<sub>n</sub>-OY o -(CYY)<sub>n</sub>-Het<sub>3</sub>; y

Het<sup>3</sup> indica un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de C y 1 o 2 átomos de N, que pueden estar sustituidos independientemente entre sí por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Hal o A; y

30 W1, W2, W3, en caso de la fórmula (II) independientemente entre sí

W4, W5, W6 indican N o CR<sub>8</sub>, con la condición de que al menos uno de W1, W2, W3, W4, W5, W6 sea N; preferiblemente uno de W1, W2 o W3 es N y los demás W son CR<sub>8</sub>; y

R1 indica arilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos de C que pueden estar sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo compuesto por Y, Hal, CN, CF<sub>3</sub> y OY; y

35 R2, R3, R4 independientemente entre sí indican H o A; y

R7 indica A, -(CYY)<sub>n</sub>-NYY, -(CYY)<sub>n</sub>-Het<sup>2</sup>; y

R8 indica ausente, H, A, -NYY o Het<sup>2</sup>; e

Y indica H o A; y

A indica alquilo sin ramificar o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C; y

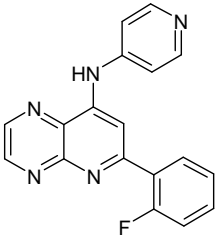
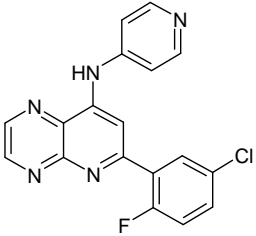
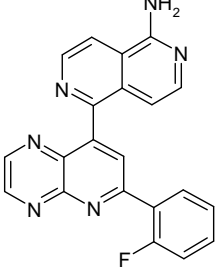
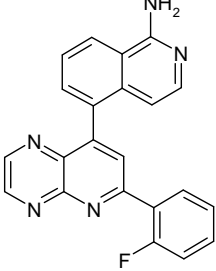
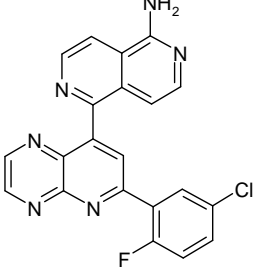
40 Hal indica F o Cl; y

n es 0, 1 o 2;

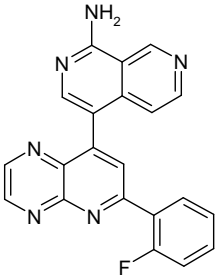
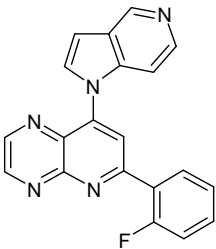
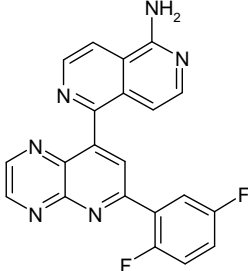
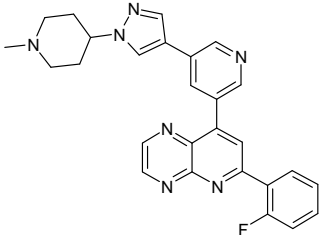
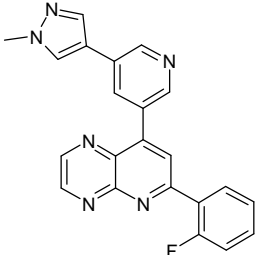
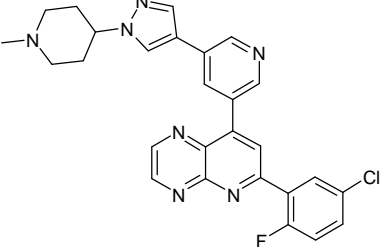
y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:

5

<b>Compuesto 1</b>	
<b>Compuesto 2</b>	
<b>Compuesto 3</b>	
<b>Compuesto 4</b>	
<b>Compuesto 5</b>	

(continuación)

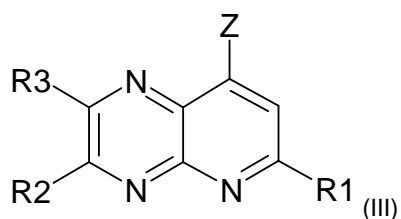
<b>Compuesto 6</b>	
<b>Compuesto 7</b>	
<b>Compuesto 8</b>	
<b>Compuesto 9</b>	
<b>Compuesto 10</b>	
<b>Compuesto 11</b>	

(continuación)

<b>Compuesto 12</b>	
<b>Compuesto 13</b>	
<b>Compuesto 14</b>	

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 **8.** Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) que comprende los siguientes pasos:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



donde

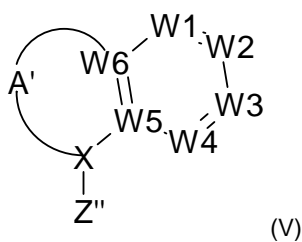
10 Z indica Hal o B(OH)<sub>2</sub>, y

R1, R2, R3 y Hal tienen el significado que se define anteriormente,

con un compuesto de fórmula (IVa), fórmula (IVb) o fórmula (V)

H-X-Het o Z<sup>1</sup>-Het o

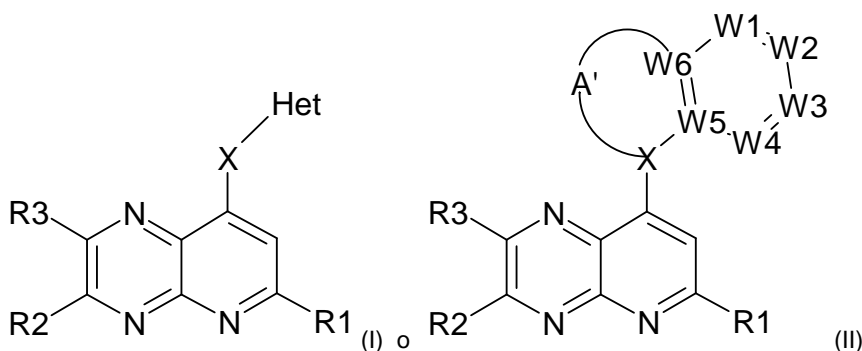
(IVa) (IVb)



donde

Z', Z'' independientemente entre sí indican Hal, ácido borónico o un éster de ácido borónico, y

5 X, Het, A', W1, W2, W3, W4, W5, W6 y Hal tienen el significado que se define anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II)

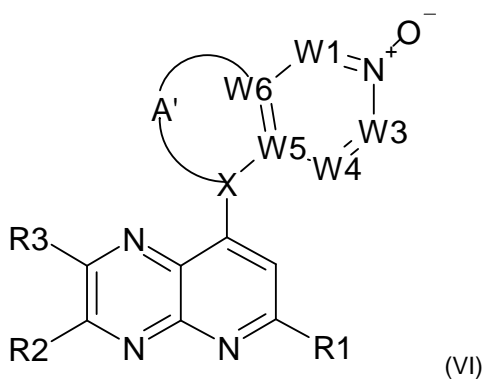


10 donde

R1, R2, R3, X, Het, A', W1, W2, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



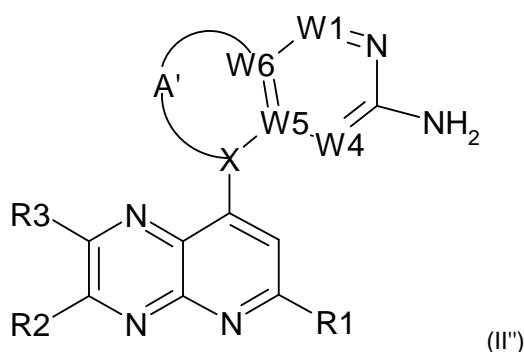
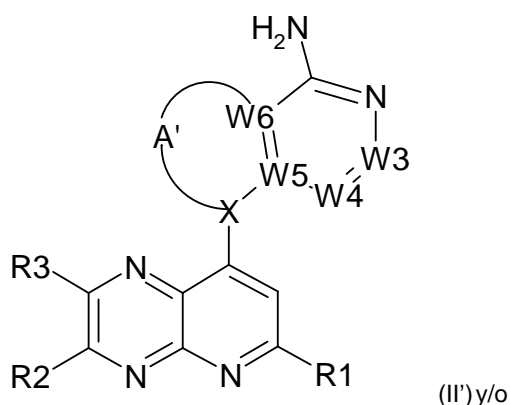
15 donde

R1, R2, R3, X, A', W1, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

con cloruro de alquil- o arilsulfonilo, como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo, piridina o alquil-piridina y una alquilamina primaria, como etanolamina o propilamina,

20 para obtener el compuesto de fórmula (II') y/o fórmula (II'')





5 donde

R1, R2, R3, X, A', W1, W3, W4, W5 y W6 tienen el significado que se define anteriormente,

y, opcionalmente,

(c) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (II') o fórmula (II'') en una sal del mismo.

10 **9.** Uso de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la inhibición de proteínas que consumen ATP, preferiblemente, el receptor quinasa de TGF-beta, RON, TAK1, PKD1, MINK1, SAPK2-alfa, SAPK2-beta y/o CHK2.

**10.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15 **11.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, enfermedades oftalmológicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, rechazo de trasplante, crecimiento metastásico, fibrosis, restenosis, infección por VIH, aterosclerosis, inflamación y trastornos de la curación de heridas, angiogénesis, sistema cardiovascular, hueso, SNC y/o SNP».

20  
25  
30

- 12. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 13. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 5 14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 7.
- 10 15. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 14 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.