

394
395

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax.in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comerc:
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-129793- -00006-0000

Fecha: 2008-07-23 16:57:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 150

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04129793
Asunto : Solicitud de patente para: COMPUESTOS DE AMIDA
DE ÁCIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-B]PIRIDINO-2-
CARBOXÍLICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA
PREPARARLOS
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.
Clase : A61K 031/038, A61K 031/435, A61P 029/000, C07D
495/004
Fecha solicitud: 29 de Diciembre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 4005 notificado por fijación en lista del 14 de Marzo de 2008.

2. Mediante memorial radicado el día 09 de Junio de 2008, solicité plazo de treinta días para atender oficio No. 4005.

3. Mediante oficio No. 4005 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Descripción

El Examinador encontró falta de sustento por las siguientes razones:

- Se considera que no es claro el significado de: "Para todos los compuestos descritos en esta solicitud, en el caso que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, debe entenderse

que el compuesto está definido por la estructura". Se considera además que esto no permite definir ningún compuesto de manera inequívoca.

- La tabla correspondiente a la medición de la fosforilación del sustrato IxBa para los compuestos nombrados no se encontró.
- No se encuentra el listado de los compuestos que se desean proteger con sus respectivas estructuras, ni soportados de manera suficiente e inequívoca.
- No se encuentran datos comparativos que indiquen el salto inventivo obtenido con los compuestos.

3.2 Reivindicaciones

Para las diferentes reivindicaciones, el Examinador consideró de manera resumida lo siguiente:

- Reivindicaciones 1 a 5: la caracterización de los sustituyentes de la molécula que corresponden a las estructuras de fórmula (I) se encuentra muy amplia y por lo tanto no hay concisión.
- Reivindicación 1: no se encuentran sustentadas las sustituciones allí mencionadas, al no estar presentes en los ejemplos. Se refiere a: (a)alquilo C_1-C_6 , (b)alcoxi C_1-C_6 , (d)alquilitio C_1-C_6 , (e)heterociclol- $(CH_2)_m$, (f)heterocicli- CH_2O- , (g)fenilo, (j)-H.
- Reivindicación 6: los compuestos que se desean proteger, no se encuentran suficientemente soportados en la descripción.
- Reivindicaciones 1 a 5 y 8: las palabras y/o expresiones "opcionalmente", "parcial", "tautómeros", "isómeros individuales", "mezclas de isómeros", "con una a dos", "cantidad terapéuticamente eficaz", "base adecuada", "disolvente adecuado", no son concisas y amplias.

3.3 Excepción a la patentabilidad

Las reivindicaciones 7 y 9 a 3 están dirigidas métodos de tratamiento y por lo tanto no son patentables.

3.4 Novedad

De acuerdo con el Examinador, el documento D1: WO 00/75145 (Cell Adhesion-Inhibiting Antiinflammatory Compounds) afecta la novedad de la presente solicitud. Se considera que el objeto de la invención y la materia de la presente solicitud es idéntico al de la anterioridad citada. Para concluir esto, se presentó un cuadro comparativo entre los compuestos reivindicados por D1 y los compuestos de la presente solicitud.

3.5 Nivel inventivo

Para este requisito, el Examinador consideró que D1 también afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto divulga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), relacionado con compuestos de 3-amino-tieno[2,3-c]piridina.

Según el Examinador, la única diferencia de la presente solicitud con D1 es que en la primera, el método de preparación lleva a formar un compuesto con un átomo de nitrógeno (N) en posición 6 y no en posición 7 y que esto no parece conceder un efecto técnico inesperado.

Se ha mencionado que para esta solicitud no hay un efecto técnico apreciable ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen y que el problema técnico podría definirse como: encontrar un método para preparar compuestos de amida de ácido 3-amino-tieno[2,3-B]-2-carboxílico sustituido. De acuerdo con esto, un experto en la materia podría solucionar fácilmente este problema, ya que la solución hubiese sido obvia a partir de D1.

Así como para el requisito de novedad, también se presentó un cuadro comparativo entre los procesos de D1 y de la presente solicitud.

4. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar una nueva memoria descriptiva acompañada de un nuevo título y un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Las modificaciones son las siguientes:

- El título de la solicitud ha sido cambiado por el de:
COMPUESTOS DE AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-B]PIRIDINO-2-CARBOXÍLICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS
- En la memoria descriptiva se ha eliminado el párrafo que de acuerdo con el Examinador genera ambigüedad, toda vez que los compuestos en cuestión se encuentran correctamente identificados.
- Se ha fusionado la reivindicación 1 y la reivindicación 2 para definir mejor los compuestos de fórmula (I).
- Se han eliminado de la reivindicación 1, los sustituyentes objetados por el Examinador.
- Todos los términos objetados por el Examinador, para las reivindicaciones 1 a 5 han sido eliminados. De esta manera se ha reducido el alcance de las mismas y todos los compuestos están soportados por los ejemplos presentados en la memoria descriptiva.
- Se presenta una nueva reivindicación 3 dirigida a R¹.
- En la reivindicación 6 se han eliminado los compuestos que se consideraron no debidamente soportados en la descripción.

- Han sido eliminadas las reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamiento: reivindicaciones 7 y 9 a 14. Por su parte, la reivindicación 8 (nueva reivindicación 7) ha sido modificada y está ahora dirigida a una composición farmacéutica.

Aclaraciones sobre el nuevo pliego reivindicatorio

Con las modificaciones presentadas se pretenden superar todas las objeciones presentadas para las reivindicaciones. Por una parte se ha limitado el alcance de las reivindicaciones de manera que haya claridad y concisión y se considera que todos los compuestos reclamados están debidamente soportados en la descripción.

Así mismo se han eliminado de la reivindicación 1 los sustituyentes objetados por el Examinador y los términos no concisos correspondientes a las reivindicaciones 1 a 5.

Con respecto a la reivindicación 6, se han eliminado aquellos compuestos que se considera no están soportados por los ejemplos.

La objeción relacionada con métodos de tratamiento ha sido igualmente superada al eliminarse las reivindicaciones 7 y 9 a 14.

4.2 Descripción

En primer lugar, con respecto a la objeción relacionada con el párrafo señalado por el Examinador, teniendo en cuenta el numeral anterior de este memorial, el mismo ha sido eliminado de la memoria descriptiva. Sin embargo se desea aclarar, que este párrafo buscaba evitar posibles errores entre la nomenclatura y la estructura, los cuales al no existir, dejaba sin sentido el mismo y por eso, fue eliminado de la nueva memoria descriptiva.

En segundo lugar, se presenta junto con este memorial una tabla correspondiente a la actividad biológica de los compuestos mencionados en la descripción (Ver como referencia páginas 14 a 39 de la memoria

descriptiva). Nótese la leyenda al final de la tabla para el significado de a y b.

Adicionalmente, dado que se ha limitado el alcance de las reivindicaciones y los compuestos allí reclamados están soportados por los ejemplos, la objeción relacionada con éstos se debe tener por superada.

En último lugar, se desea poner de presente que en la memoria descriptiva sí se indica cuál es el salto inventivo de la presente invención sobre el arte previo. De esta forma, de la página 1 a la 5 se realiza una introducción completa sobre el arte previo y además, en esta última página líneas 32 y 33 se menciona: "En ningún caso se describen estos compuestos por tener la capacidad de inhibir IKK α o IKK" y que es la solución al problema técnico.

De esta manera, se considera que todas las objeciones presentadas para la memoria descriptiva han sido superadas.

4.3 Novedad y nivel inventivo

Teniendo en cuenta los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486, dirigidos hacia los requisitos de patentabilidad: novedad y nivel inventivo, procederemos a demostrar por qué la presente solicitud cumple con éstos a la luz del documento D1.

De acuerdo con el Examinador, el documento D1 es el arte previo más cercano. D1 revela de manera general, piridinas, pirimidinas y piridazinas anilladas donde el anillo es un sistema de cinco miembros heteroaril, con uno o dos heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Dichos compuestos deberán ser útiles en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedad autoinmune, metástasis de tumor, en el rechazo de tejido de transplante y daño de tejidos después de un periodo de isquemia.

Este compuesto muestra diferencias notorias con la materia reivindicada, particularmente en que la mayoría de los compuestos son tieno[2,3-d]pirimidinas, tieno[3,2-d]pirimidinas, tieno[2,3-c]piridinas, tieno[3,2-c]piridinas y sólo algunos compuestos son [2,3-b]piridinas.

El objetivo de la presente invención son específicamente los compuestos tieno[2,3-b]piridinas. D1 no destruye la novedad ni el nivel inventivo en vista de la materia reclamada por cuanto:

- a) Las tieno[2,3-b]piridinas de acuerdo con D1 son estructuralmente diferentes y difieren de los compuestos reivindicados a la luz del patrón de sustitución.
- b) La lista de compuestos de acuerdo con D1, con excepción de las tieno[2,3-b]piridinas difieren en la estructura del núcleo (es decir el sistema de anillo bicíclico) de la materia reclamada.

Se señala entonces a): En la presente invención los compuestos son tieno[2,3-b]piridinas, lo que quiere decir que el átomo de nitrógeno de la piridina debe encontrarse en posición alfa en el sistema de anillo de cinco miembros.

D1 revela sólo un par de compuestos de tieno[2,3-b]piridinas de los cuales todos son estructuralmente diferentes a los de la presente invención.

Los únicos compuestos de tieno[2,3-b]piridinas revelados en D1 son (Ver página 20, los últimos dos compuestos y la siguiente página):

- 4-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina,
- 4-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,
- 4-cloro-N-(4-clorofenil)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida,
- 4-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina,
- etil 4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato,

7-[(4-metilfenil)tio]tieno[3,2-b]piridina-2-carboxamida (este compuesto no existe porque no hay posición 7 en las tieno[3,2-b]piridinas)
metil 6-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato,
metil 3-amino-6-clorotieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato,
6-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

ejemplo 132 A: etil 4-clorotieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato,

ejemplo 132 B: etil 4-[(4-metilfenil)tio]tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato,

Sin embargo, la materia reivindicada difiere de manera característica en el patrón de substitución de estos compuestos de acuerdo con D1:

De acuerdo con la invención las tieno[2,3-b]piridinas reivindicadas tienen un grupo amino en la tercera posición y simultáneamente una carboxamida en la segunda posición.

D1 no ejemplifica compuestos 3-amino 2-carboxamida tieno[2,3-b]piridil ni tampoco enseña o sugiere dichas 3-amino y 2-carboxamida tieno[2,3-b]piridinas substituidas. Ninguno de los compuestos tieno[2,3-b]piridil de D1 tiene la combinación de grupos 3-amino y 2-carboxamida.

De hecho, todos los compuestos tieno[2,3-b]piridil revelados en D1, que tienen una carboxamida en la segunda posición, adicionalmente tienen un sustituyente tio en la cuarta o sexta posición, con una vinculación entre el sistema de anillo y el átomo de azufre. Este patrón de substitución es característico de los compuestos tieno[2,3-b]piridil de D1, que tienen una carboxamida en la segunda posición. En el nuevo pliego reivindicatorio presentado los sustituyentes tioalquil no son permitidos en la cuarta o sexta posición.

Por otra parte, solo hay un compuesto tieno[2,3-b]piridil revelado específicamente por D1, que tiene un grupo amino en la tercera posición, es decir el metil 3-amino-6-clorotieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato. Sin embargo, estos compuestos no poseen la función amida

en la segunda posición. Así este compuesto difiere significativamente de los compuestos reivindicados.

Otra diferencia significativa entre la materia reivindicada y los compuestos de D1, es que en los compuestos reivindicados el sistema tieno[3,2-b]piridina no sólo es sustituido en la segunda y tercera posición sino que es una condición obligatoria en la cuarta y en la sexta posición. En el arte previo los compuestos (tieno[2,3-b]piridil tal como se han listado arriba) sólo hay un sustituyente en el sistema de anillo de piridina en la cuarta o en la sexta posición.

No hay un ejemplo específico dado dentro de lo revelado por D1 donde los compuestos tieno[2,3-b]piridil posean el patrón de sustitución específicamente reivindicado del grupo carboxamida en la segunda posición, una función amino en la tercera posición y sin función tio en la cuarta o sexta posición. Adicionalmente, en D1 no se encuentran pistas que lleven a pensar que aquellos compuestos tendrán actividad biológica.

Además, un técnico versado en la materia notaría que los compuestos discutidos en D1 tienen elementos altamente sensibles en términos de actividad biológica y estabilidad fisicoquímica, en particular el átomo de nitrógeno aromático y el átomo de azufre aromático del elemento del esqueleto tieno-piridina. Como consecuencia de esto, el técnico versado en la materia temería que aún pequeños cambios en el patrón de sustitución en un compuesto tan sensible resultarían en actividad biológica y/o estabilidad fisicoquímica impredecibles. Consecuentemente, para el técnico versado en la materia un cambio en la forma del patrón de sustitución de acuerdo con los compuestos de D1 a las estructuras reclamadas no sería obvio.

Se señala b): con respecto a los demás compuestos, las tieno[2,3-c]piridinas, tieno[3,2-c]piridinas y las relacionadas: es bien conocido en el arte previo, que la ubicación de ciertos elementos en un compuesto químico es crítica para la actividad receptor-ligando. Un

átomo de nitrógeno en un sistema heteroaril tal como tieno[2,3-c]piridina provee propiedades fisicoquímicas significativas al compuesto como un todo, así como a los alrededores de la ubicación. Entre dichas propiedades fisicoquímicas se encuentran la polaridad, el balance ácido-básico, propiedades de enlace tipo puente de hidrógeno, la actividad biológica, entre otras.

Adicionalmente, el técnico versado en la materia sabe que un elemento tan fuerte como el átomo de nitrógeno heteroaril tendrá una influencia significativa sobre la estabilidad química y física del compuesto. El sabrá que pequeños cambios en la posición de dicho átomo pueden disturbar significativamente los balances sensibles ya nombrados con interferencias biológicas y fisicoquímicas.

De la misma manera, es obvio para el técnico versado en la materia que una "simple" transposición de un compuesto tieno[2,3-c]piridil o aún una tieno[3,2-c]piridina a un compuesto tieno[2,3-b]piridil, debería tener consecuencias impredecibles en términos de la actividad agente-enzima así como la estabilidad química. No hay indicaciones dadas por D1, que permitan al técnico versado en la materia creer que una tieno[2,3-c]piridina tendría propiedades biológicamente similares a las de un compuesto tieno[2,3-b]piridina o que dichos compuestos son químicamente estables.

Adicionalmente, dado que es obvio que en D1 no hay compuestos estructuralmente similares a aquellos de la presente invención, no hay indicaciones que enseñen al técnico versado en la materia cómo preparar los compuestos de acuerdo con la invención.

De esta manera queda entonces demostrado que la presente invención es novedosa y que tiene nivel inventivo a la luz del documento D1.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

CAVELIER

ABOGADOS

6. ANEXOS

- Nueva memoria descriptiva.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Tabla para evidencia de actividad biológica de los compuestos de la invención.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-07612-841-007-3

JMS\JMS\ID-130798\WPCL7612

No. M-2008-130798\JMS

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 900 Ridgebury Road, Ridgefield, Connecticut 06877, Estados Unidos de América Domicilio: Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.129.793</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las Objeciones hechas por Su Despacho a esta Solicitud y pido que el examen de patentabilidad sea Realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Asi mismo solicito tener en cuenta el Cambio en el título de la solicitud y que ha quedado asi: "COMPUESTOS DE AMIDA DE ACIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-B]PIRIDINO-2-CARBOXILICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION" .	
6	Comprobante de pago No. <u>08-58.042</u> Fecha: <u>21 de julio de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

COMPUESTOS DE AMIDAS DE ÁCIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-b]PIRIDINO-2-CARBOXÍLICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a compuestos de amidas de ácido 3-amino-tieno[2,3-b]piridino-2-carboxílico sustituido útiles como inhibidores de la actividad de quinasa del complejo de quinasa I κ B (IKK). Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IKK que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y cáncer. La invención se refiere también a procedimientos
10 para preparar estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El NF- κ B o factor nuclear κ B es un factor de transcripción que induce la expresión de un elevado número de genes pro-inflamatorios y anti-apoptóticos. Estos incluyen citoquinas como IL-1, IL-2, TNF- α e IL-6, quimioquinas que incluyen IL-8 y RANTES, así
15 como otras moléculas pro-inflamatorias que incluyen COX-2 y moléculas de adhesión celular como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. La familia del NF- κ B incluye factores de transcripción homo- y hetero-dímeros compuestos por miembros de la familia Rel (véase, por ejemplo, P.A. Baeurle y D. Baltimore, Cell, 1996, 87, 13). Bajo condiciones de reposo, el NF- κ B está presente en el citosol de las células en forma de un complejo con I κ B. La
20 familia de I κ B de proteínas sirve como inhibidores de NF- κ B, interfiriendo con la función de su señal de localización nuclear (véase, por ejemplo, U. Siebenlist et al., Ann. Rev. Cell Biol., 1994, 10, 405). Tras la descomposición del complejo I κ B-NF- κ B a continuación de la activación celular, el NF- κ B se desplaza al núcleo y activa la transcripción génica. La descomposición del complejo I κ B-NF- κ B y la posterior activación del NF- κ B es iniciada
25 por la degradación de I κ B.

Tras la activación celular mediante una diversidad de estímulos pro-inflamatorios que incluyen IL-1, TNF- α y LPS (lipopolisacárido bacteriano), dos residuos específicos de serina de I κ B son fosforilados. Tras la fosforilación, el I κ B experimenta una poliubiquinación y una posterior degradación por la 26S proteasoma (véase, por ejemplo,
30 V.J. Palombella et al., Cell, 1994, 78, 773), eximiendo al NF- κ B de trasladarse al núcleo. La fosforilación de I κ B se lleva a cabo por las quinasas de I κ B (véase, por ejemplo, un estudio de M. Karin y M. Delhase, Seminars in Immunology, 2000, 12, 85). El complejo de IKK tradicional incluye al menos tres subunidades, IKK α (también denominada IKK-1), IKK β (o IKK-2) e IKK γ (o NEMO), aunque pueden existir otros complejos relevantes que
35 incluyen IKK α e IKK β . Los IKK α e IKK β son ambas subunidades catalíticas mientras que el IKK γ se cree que es una subunidad reguladora. Tanto el IKK α como el IKK β pueden fosforilar el I κ B. Para los fines de este documento, los términos IKK o complejo de IKK se refieren a cualquier complejo que tenga actividad de quinasa derivada de las subunidades IKK α y/o IKK β .

In vivo, la activación de IKK se produce tras la fosforilación de su subunidad catalítica. Tanto el IKK α como el IKK β pueden ser fosforilados sobre residuos de serina, S177 y S188 del bucle de activación en el caso de IKK β , y S176 y S180 del bucle de activación de IKK α . Un mutante de IKK β que tiene alaninas en lugar de serinas en 177 y 181 evitó la fosforilación de IKK β y la posterior activación del complejo de IKK por TNF α , IL-1 y otros activadores aguas arriba. Estos resultados apoyan una función clave para el IKK β en la fosforilación de I β B a continuación de la estimulación proinflamatoria.

Los estudios en los que la trayectoria de NF- κ B ha sido inhibida en células y animales apoyan el concepto de que la inhibición de la fosforilación de I β B es una aproximación viable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes y otras. En estos estudios, la activación de NF- κ B se evitó mediante la expresión de una versión no degradable de la proteína I β B. La expresión de este inhibidor en células sinoviales derivadas de pacientes con artritis reumatoide redujo la expresión de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-8 mientras que las moléculas anti-inflamatorias IL-10, IL-1ra e IL-11 no se vio afectada. Las metaloproteinasas de matriz (MMP1 y MMP3) fueron también infra-reguladas (J. Bonderson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 5668). La expresión transgénica del inhibidor de I κ B en células T provocó una reducción significativa en la gravedad y aparición de artritis inducida por colágeno en ratones (R. Seetharaman et al., J. Immunol 1999, 163, 1577). Estos experimentos indican que la supresión del NF- κ B en la articulación enferma podría reducir tanto al gravedad como el progreso de RA. En células epiteliales intestinales primarias, el inhibidor de NF- κ B bloqueó la expresión de IL-1, IL-8, iNOS y COX-2, mediadores que son sobre-regulados durante el transcurso de la enfermedad de inflamación intestinal (C. Jubin et al., J. Immunol., 1998, 160, 410). La expresión de este inhibidor en ciertas células tumorales aumenta la destrucción de estas células por reactivos quimioterapéuticos (A.A. Beg y D. Baltimore, Science, 1996, 274, 782).

Un análisis de biopsias de pulmones de pacientes con enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD) encontró una expresión aumentada de NF- κ B que se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad (A. Di Stefano et al., Eur. Resp. J. 2002, 1, 437). La inhibición de la activación de NF- κ B con inhibidores de IKK- β estuvo entre las aproximaciones anti-inflamatorias que se informó que eran potencialmente útiles en el tratamiento de la COPD (P.J. Barnes, Nature Rev. Drug Disc., 2002, 1, 437). Análogamente, la inhibición de la actividad de NF- κ B ha sido mencionada como una aproximación terapéutica para el asma (A. Pahl and I. Szelenyi, Infl. Res., 2002, 51, 273).

Un reciente estudio describe la función esencial de los mediadores inflamatorios en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Los mediadores inflamatorios y las células que reclutan se describe que desempeñan una función clave en el desarrollo de líneas y placas grasas que conducen a la aterosclerosis. Además, se describe que desempeñan una función clave en la posterior degradación del saliente fibroso que se forma sobre la placa, conduciendo a la ruptura y la formación de un coágulo. Si el coágulo

crece y se hace suficientemente grande, puede conducir la infarto de miocardio o apoplejía. Por tanto, los fármacos anti-inflamatorios que pueden inhibir la producción de estos mediadores y el posterior reclutamiento y activación de estas células pueden ser ventajosos en el tratamiento de estas enfermedades (L. Libby, Scientific American, 2002, 46).

Un cierto número de estudios indica que la activación de NF- κ B desempeña también una función clave en la patogénesis y desarrollo del cáncer (véanse, por ejemplo, los estudios de B. Haefner, Durg Disc. Today, 2002, 7, 653 y M. Karin et al., Nat. Rev. Cancer, 2002, 2, 301). Los estudios han mostrado que las células en las que el NF- κ B es constitutivamente activo son resistentes a la apoptosis. Esto puede contribuir a la carcinogénesis previniendo la muerte celular en las células que han experimentado cambios o deterioro cromosomales. Además, las células tumorales con NF- κ B constitutivamente activo son resistentes a las terapias anti-cancerígenas, incluidas la quimioterapia y radiación. Unos estudios adicionales han vinculado el NF- κ B activado a una diversidad de enfermedades malignas derivadas de células linfoides, mieloides y epiteliales, incluidos leucemia, linfomas y cánceres de pecho, gástrico, colorrectal, de pulmón y pancreático. Por tanto, se sugiere que los inhibidores de NF- κ B, incluidos los inhibidores de IKK α e IKK β , pueden ser útiles solos o en combinación con otras terapias anti-cancerígenas para tratar el cáncer.

Colectivamente, los estudios anteriormente descritos proporcionan un apoyo en cuanto a que la inhibición de la función de NF- κ B a través de la inhibición de IKK puede ser una aproximación terapéutica útil para el tratamiento de una enfermedad autoinmune e inflamatoria, una enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Se han hecho también estudios en ratones con la ruptura dirigida a diana del gen del IKK. La desactivación del gen de IKK β dio lugar a una mortalidad embrionaria debida a la apoptosis de hepatocitos. Sin embargo, los fibroblastos de las desactivaciones de IKK β no experimentaron activación de IKK y NF- κ B tras una estimulación con IL-1 o TNF α (Q. Li et al., Science, 1999, 284, 321), apoyando una función clave para el IKK β y la activación de NF- κ B a continuación de estímulos inflamatorios.

Se generó una desactivación condicional expresando un transgen de IkB α negativo, dominante, inducible y específico para el hígado (I. Lavon et al., Nature Medicine, 2000, 6, 573). Estos ratones fueron viables sin indicios de disfunción hepática incluso después de un año, pero tuvieron la función inmune deteriorada. Este estudio apoya la idea de que la inhibición de IKK β puede dar lugar a la supresión inmune sin deterioro del hígado.

Los ratones con desactivación de IKK α murieron poco después de nacer y exhibieron una diversidad de defectos del esqueleto y anomalías en la piel. Los fibroblastos y timocitos de estos ratones mostraron una activación de IKK normal y degradación de IkB en respuesta a TNF α , IL-1 o LPS (Y. Hu et al., Science, 1999, 284, 316); K. Takeda et al., Science, 1999, 284, 313). Unos estudios recientes con ratones

desactivados y activados han puesto de manifiesto las distintas funciones de IKK α en el desarrollo y la señalización celular. En contraste con los estudios con ratones de IKK α desactivado, los ratones que tenían una versión inactiva de quinasa de IKK α activada eran viables y fértiles, indicando que la mortalidad perinatal y las anomalías observadas en ratones desactivados con IKK α no eran debidas a la falta de actividad de quinasa. Sin embargo, estos ratones tenían defectos en la maduración de células B y el desarrollo de órganos linfoides secundarios (U. Senftleben et al., Science, 2001, 293, 1495). Este fenotipo parece ser debido a un defecto en el tratamiento de la proteína de NF- κ B2/p100 para p52, la forma de unión a DNA de este miembro de la familia REL de factores de transcripción. A su vez, esto conduce a un defecto en la activación de un subconjunto de genes diana de NF- κ B en células B. Además, otros estudios con estos mismos ratones han mostrado que la actividad de IKK α -quinasa es necesaria para la activación del NF- κ B en el epitelio de los mamíferos durante la preñez (Cao, Y., et al., Cell, 2001, 107, 763). Esta trayectoria es específicamente activada a través del miembro de la familia de receptores de TNF RANK, y requiere la fosforilación del I κ B α del sustrato de IKK canónico, y culmina con la inducción del gen regulador del ciclo celular Cilina D1.

Estos estudios indican que un inhibidor de la actividad de IKK α -quinasa puede ser útil para tratar enfermedades asociadas con una activación inapropiada de células B como lupus (O.T. Chan et al., Immunological Res., 1999, 169, 107) y artritis reumatoide (A. Gause y C. Borek, Biodrugs, 2001, 15, 73). Además, un inhibidor de IKK α puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mamas ya que el NF- κ B es constitutivamente activo en un cierto número de tumores de mamas y muchos de estos tumores dependen de la ciclina D1 para la proliferación.

Se han descrito algunos inhibidores de IKK β . El documento WO 01/58890 describe derivados de carboxamidas heteroaromáticas como inhibidores de IKK β . El documento WO 01/68648 describe β -carbólinas que tienen actividad inhibidora de IKK β . Se describen indoles sustituidos que tienen actividad inhibidora de IKK β en el documento WO 01/30774. El documento WO 01/00610 describe bencimidazoles sustituidos que tienen actividad inhibidora de NF- κ B. La aspirina y los salicilatos se ha descrito que se unen a IKK β y lo inhiben (M. Yin et al., Nature, 1998, 396, 77).

Se describen tienopiridinas sustituidas que tienen actividad inhibidora de la adhesión celular en el documento US 2001/0020030 A1 y por A.O. Stewart et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 988. Se describen tienopiridinas que exhiben actividad antagonizante de hormonas liberadoras de gonadotropinas en el documento US 6.313.301. Se describen tienopiridinas sustituidas como inhibidores de telomerasa en el documento US 5.656.638.

Se ha descrito un cierto número de amidas de ácido tieno[2,3-b]piridino-2-carboxílico en la bibliografía química. Ejemplos incluyen amida de ácido 3-amino-4,6-dimetil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, diamida de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico, 3-amino-4-metil-6-fenil-tieno[2,3-b]-piridin-2-carboxamida, amida de ácido 3-amino-6-metil-4-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-

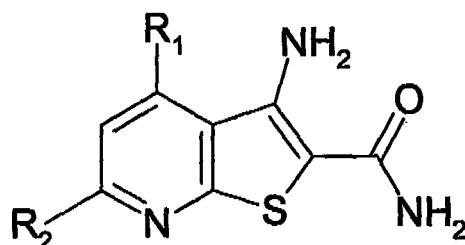
amino-6-(4-bromo-fenil)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-bromo-fenil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, 2-amida-4-butilamida de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico, amida de ácido 3-amino-6-furan-2-il-4-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-6-furan-2-il-4-piridin-3-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-cloro-fenil)-6-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-fluoro-fenil)-6-furan-2-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-cloro-fenil)-6-furan-2-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-bromo-fenil)-6-furan-2-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4,6-bis-(4-cloro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-6-naft-2-il-4-piridin-3-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, 2-amida-4-(2-hidroxietil)amida de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico, 3-amino-6-metil-4-piperidin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida y 3-amino-4-metil-6-hidroxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida descritos como intermedios para la síntesis de heterociclos tricíclicos y evaluados en cuanto a la actividad anti-alérgica (G. Wagner et al., *Pharmazie*, 1990, 45, 102).

Otros ejemplos incluyen amida de ácido 3-amino-4,6-difenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (A.M. Shestopalov et al., *J. Org. Chem. USSR*, (Engl. Transl.) 1984, 20, 1382), amida de ácido 3-amino-6-metil-4-piridin-4-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico y amida de ácido 3-amino-6-metil-4-piridin-3-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (G. Wagner et al., *Pharmazie*, 1993, 48, 514), amida de ácido 3-amino-4-metoximetil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (E.I. Kaigorodova et al., *Chem. Heterocicl. Compd. (Engl. Transl.)*, 1996, 32, 1234), amida de ácido 3-amino-6-fenil-4-tiofen-2-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-furan-2-il-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, amida de ácido 3-amino-4-(4-cloro-fenil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico y amida de ácido 3-amino-4-furan-2-il-6-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (F.A. Attaby, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 1998, 139, 1), amida de ácido 3-amino-6-(4-cloro-fenil)-4-tiofen-2-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Y. Sharanin et al., *J. Org. Chem. USSR*, (Engl. Transl.) 1996, 32, 1207), amida de ácido 3-amino-6-fenil-4-piridin-3-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (A. Krauze, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1999, 34, 301) y amida de ácido 3-amino-6-tiofen-2-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (M.I. Abdel-Monem et al., *Pharmazie*, 2001, 56, 41).

En ningún caso se describen estos compuestos por tener la capacidad de inhibir IKK α o IKK β .

SUMARIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar nuevos compuestos según la siguiente fórmula (I):

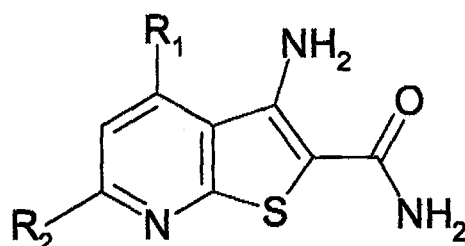


(I)

en la que las variables R_1 y R_2 se describen en la presente memoria descriptiva que inhiben IKK. Es un objeto adicional de la invención proporcionar métodos para tratar enfermedades y estados patológicos exacerbados por IKK como, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y cáncer. Es todavía un objeto adicional de la invención proporcionar nuevos procedimientos para la preparación de los nuevos compuestos anteriormente mencionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la invención comprende un método para tratar un estado inflamatorio o autoinmune mediante la administración de ciertas moléculas nuevas y conocidas de fórmula (I):



(I)

en la cual:

R_1 es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo y benzofuranilo, opcionalmente sustituidos con uno a dos R_3 ,

(b) heterocicilo seleccionado entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo, opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-CO_2$ -alquilo C_{1-5} , fenilo, bencilo, $-OH$ y $C(O)$ heteroarilo, en los que el grupo heteroarilo se selecciona entre furanilo, tienilo, piridilo y pirrolilo,

(c) $R_6(CH_2)_mO-$,

(d) R_6OCH_2- ,

(e) $R_6(CH_2)_mNH-$,

(f) $R_6(CH_2)_p(CH=CH)_m-$,

(g) alquilo C_{1-6} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(h) alcoxi C_{1-8} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(i) alquilo $C_{1-8}-S(O)_n-$, opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

R_8 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{1-4}NH_2$, fenilo o bencilo;

R_9 se selecciona entre oxo, $-OH$, $-NR_4R_5$, $-CO_2H$ y alcoxi C_{1-6} ;

R_{10} se selecciona entre oxo, $-OH$, $-N(R_4)(R_5)$, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R_4)(R_5)$, R_6 y heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, indolilo y pirrolilo;

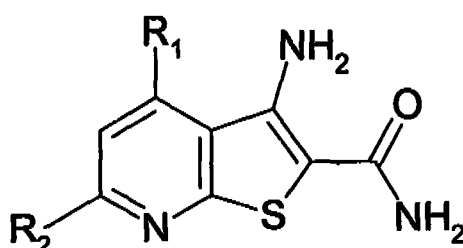
m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

p es 0, 1, 2 ó 3.

En su segundo aspecto, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula

(I):



(I)

en la cual:

R_1 es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo y benzofuranilo, opcionalmente sustituidos con uno a dos R_3 ,

(b) heterociclilo seleccionado entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo, opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , $-CO_2$ -alquilo C_{1-5} , fenilo, bencilo, $-OH$ y $-C(O)$ heteroarilo, en los que el heteroarilo se selecciona entre furanilo, tienilo, piridilo y pirrolilo,

(c) $R_6(CH_2)_mO-$,

(d) R_6OCH_2- ,

(e) $R_6(CH_2)_mNH-$,

(f) $R_6(CH_2)_p(CH=CH)_m-$,

(g) Alquilo C_{1-6} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(h) alcoxi C_{1-6} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(i) alquil $C_{1-6}-S(O)_n-$, opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(j) $-N(R_4)(R_5)$, o

(k) $-C(O)NHR'$, en donde R' es R_6 , piridilo o $-CH_3$;

R_2 es

(a) alquilo C_{1-6} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_{10} ,

farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente y en la cual:

R_1 es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo y benzofuranilo opcionalmente sustituidos con uno a dos R_3 ,

(b) $R_6(CH_2)_mO-$,

(c) R_6OCH_2- ,

(d) $R_6(CH_2)_mNH-$,

(e) $R_6(CH_2)_p(CH=CH)_m-$,

(f) alquilo C_{1-8} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ,

(g) alcoxi C_{1-8} , opcional, parcial o completamente halogenado y opcionalmente sustituido con uno a dos R_9 ;

(h) alquiltio C_{1-8} ,

(i) $-N(R_4)(R_5)$, o

(j) $-C(O)NHR'$, en donde R' es R_6 , piridilo o $-CH_3$,

R_2 es

(a) alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con R_{10} ,

(b) alcoxi C_{1-8} , opcionalmente sustituido con R_{10} ,

(c) alquilamino C_{1-8} , opcionalmente sustituido con R_{10} ,

(d) heterociclilo seleccionado entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 1-azepanilo, 1-pirrolidinilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo, 1-azepanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, oxazepan-4-ilo y 4-tiomorfolino, y que está opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 ,

(e) heterocicliil- CH_2O- en donde el grupo heterociclilo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo y 1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-8} , o

(f) $-N(R_4)(R_5)$;

R_3 se escoge entre alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , halógeno, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_{1-8} , $-S(O)_n$ alquilo C_{1-8} , $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-NHC(O)N$ Halquilo C_{1-8} , $-C(O)N(R_4)(R_5)$ y fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} , $-CN$ o alcoxi C_{1-8} ;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , $-C(O)$ alquilo C_{1-8} , piridilo, bencilo, piperidinilo y feniletilo;

R_6 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C_{1-8} , $-CN$, $-CO_2$ alquilo C_{1-8} , $-C(O)NR_4R_5$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$ y alcoxi C_{1-8} , o R_6 es cicloalquilo C_{3-8} , $-CH_2OH$, naftaleno-2-ilo, naftaleno-1-ilo o 2-tienilo; o

R_7 se selecciona entre $-OH$, $-CN$, oxo, $-CO_2$ alquilo C_{1-8} , $-CO_2H$, $-C(O)N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_5)$, $-CH_2N(R_4)(R_5)$, $-CH_2OH$, alquilo C_{1-8} , $-C(O)$ alquil $C_{1-8}N(R_4)(R_5)$, -

416
477

NHC(O)N(R₄)(R₅), -S(O)_nalquilo C₁₋₆, fenilo, piridilo, H₂NCH(R₆)C(O)-, HO(CH₂)_mCH₂CH(NH₂)C(O)-, HOCH(R₆)CH₂NH-, R₆CH₂CH(OH)CH₂NH-, R₆OCH₂CH(OH)CH₂NH- y -C(O)heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R₇ es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, hidroxiimino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroxi-1-metiletilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R₈ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₄NH₂, fenilo o bencilo;

R₉ es -OH;

R₁₀ se selecciona entre -OH, -N(R₄)(R₅), alquilo C₁₋₆ y heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo y piridilo;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables.

Todavía, en otra realización de la invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente, y en los cuales:

R₁ es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo y piridilo, opcionalmente sustituido con uno a dos R₃,

(b) R₆(CH₂)_mO-,

(c) R₆OCH₂-,

(d) R₆(CH₂)_mNH-,

(e) R₆(CH₂)_p(CH=CH)_m-,

(f) alquilo C₁₋₆,

(g) alquilo C₁₋₆-OH,

(h) -CF₃,

(i) alcoxi C₁₋₆,

(j) -O-alquilo C₁₋₆-OH,

(k) alquiltio C₁₋₆,

(l) -N(R₄)(R₅), o

(m) -C(O)NHR', en donde R' es R₆, piridilo o -CH₃;

R₂ es heterociclilo en donde dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-azepanilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo y 1-azepanil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo y 4-tiomorfolino y está opcionalmente sustituido con uno a tres R₇,

R₃ se escoge entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)_n-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -OH, -CF₃, -N(R₄)(R₅), -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R₄)(R₅) y fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆, -CN o alcoxi C₁₋₆;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , piridilo, bencilo, piperidinilo y feniletilo;

R_6 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C_{1-6} , $-CN$, CO_2 alquilo C_{1-6} , $C(O)NR_4R_5$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$ y alcoxi C_{1-6} o R_6 es cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2OH$, naftaleno-2-ilo, naftaleno-1-ilo o 2-tienilo;

R_7 se selecciona entre $-OH$, $-CN$, oxo, $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_5)$, $-CH_2N(R_4)(R_5)$, CH_2OH , alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquil $C_{1-6}N(R_4)(R_5)$, $-NHC(O)N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_n$ alquilo C_{1-6} , $H_2NCH(R_6)C(O)-$, $HO(CH_2)_mCH_2CH(NH_2)C(O)-$, $HOCH(R_6)CH_2NH-$, $R_6CH_2CH(OH)CH_2NH-$, $R_6OCH_2CH(OH)CH_2NH-$ y $-C(O)$ heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R_7 es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, hidroximiino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroxi-1-metiletilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R_8 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{1-4}NH_2$, fenilo o bencilo;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables.

Todavía, en otra realización de la invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente y en los cuales:

R_1 es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido con uno a dos R_3 ,

(b) $R_6CH=CH-$

(c) alquilo C_{1-6} ,

(d) alquilo $C_{2-3}-OH$,

(e) $-CF_3$,

(f) alcoxi C_{1-6} ,

(g) $-O$ -alquilo $C_{2-3}-OH$,

(h) alquiltio C_{1-6} , o

(i) $-C(O)NHR'$, en donde R' es R_6 , piridilo o $-CH_3$;

R_2 es

heterociclilo, en donde dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-azepanilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo y 1-azepanilo y está opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 ;

R_3 se escoge entre $-CH_3$, $-OCH_3$, F, Cl, $-CO_2CH_3$, $-SO_2CH_3$ y $-NO_2$;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, $-CH_3$ y bencilo;

R_6 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C_{1-6} , $-CN$, CO_2 alquilo C_{1-6} , $C(O)NR_4R_5$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, -

OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$ y alcoxi C_{1-6} o R_6 es cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CH}_2\text{OH}$, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo o 2-tienilo;

R_7 se selecciona entre $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, oxo, $-\text{CO}_2$ alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, CH_2OH , alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})$ alquil $\text{C}_{1-6}\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, $-\text{S}(\text{O})_n$ alquilo C_{1-6} , $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})-$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})-$, $\text{HOCH}(\text{R}_6)\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{R}_6\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{R}_6\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$ y $-\text{C}(\text{O})$ heterociclilo, en los que dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R_7 es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, hidroxiiimino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidrox-1-metiletilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R_8 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$, fenilo o bencilo; y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional de la invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I) como se describieron anteriormente y en los cuales:

R_1 es

(a) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

(b) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

(c) $-\text{SCH}_3$,

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$, en donde R' es 3-piridilo o fenilo sustituido en la posición 4 con $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

R_2 es heterociclilo en el que dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo y 1-piperazinilo y está opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 ;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, $-\text{CH}_3$ y bencilo;

R_6 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_3$, o R_6 es naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo o 2-tienilo;

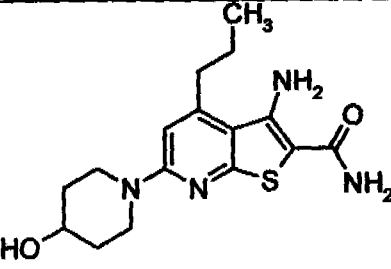
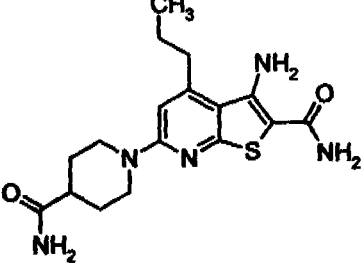
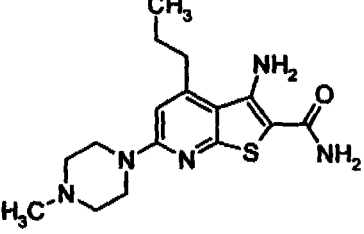
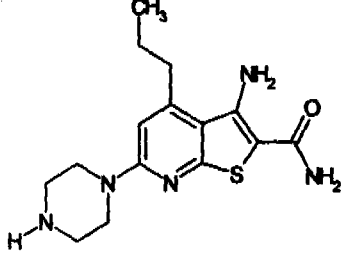
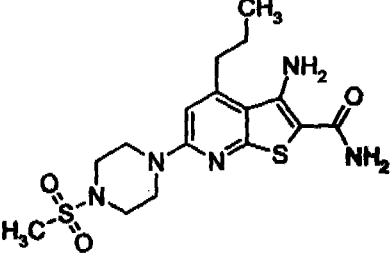
R_7 se selecciona entre $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, oxo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})-$, $\text{HOCH}(\text{R}_6)\text{CH}_2\text{NH}-$, $\text{R}_6\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$ y $\text{R}_6\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}-$, o R_7 es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, carbamoilmetilamino o N'-fenilhidrazinocarbonilo;

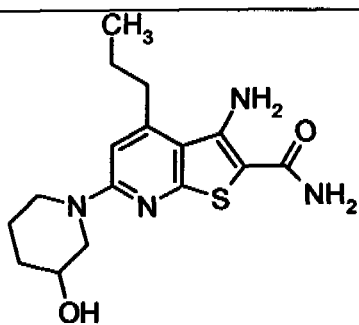
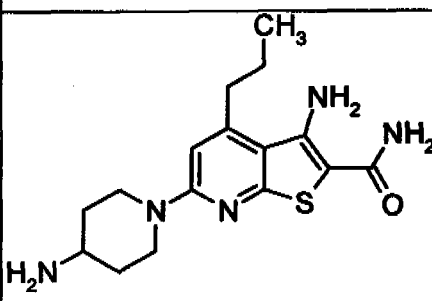
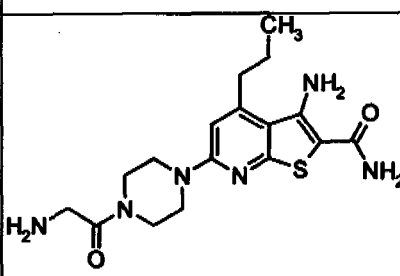
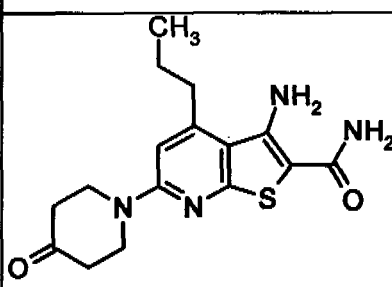
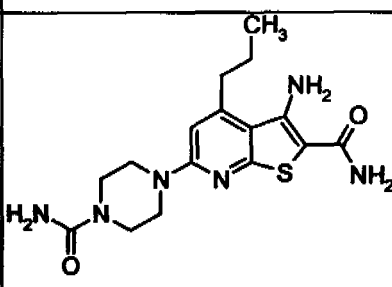
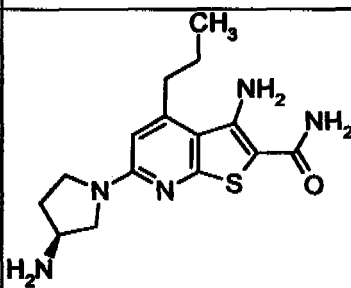
R_8 es $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$;

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables;

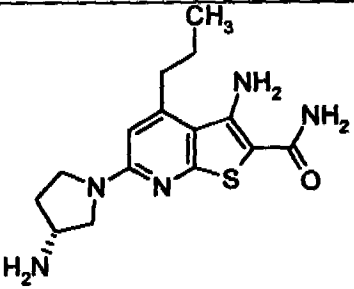
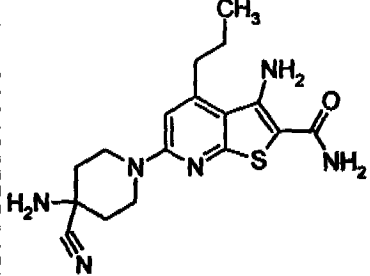
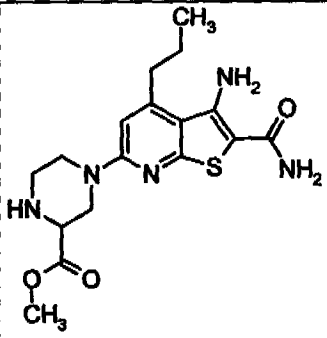
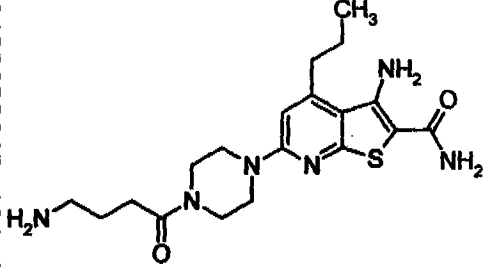
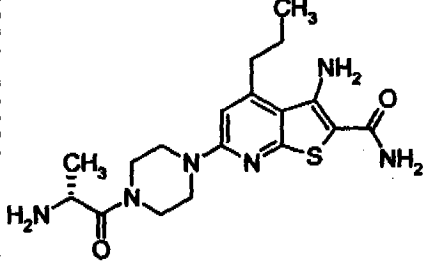
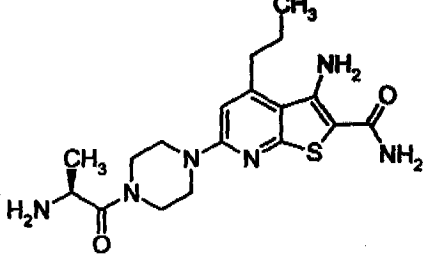
con la condición de que en cada una de las realizaciones anteriores de los nuevos compuestos, si R_1 es fenilo o heteroarilo, alquilo C_{1-6} , $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ o heterociclilo, entonces R_2 no es alquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo, $-\text{CF}_3$ o H. En el primer aspecto de la invención relacionado con un método para tratar un estado inflamatorio o autoinmune con compuestos de fórmula (I), esta condición no se aplica.

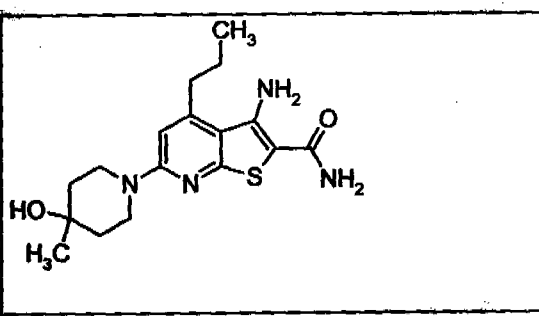
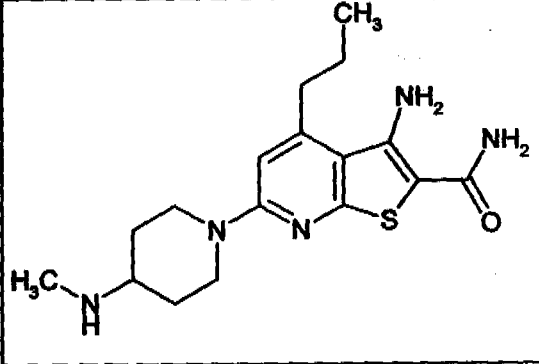
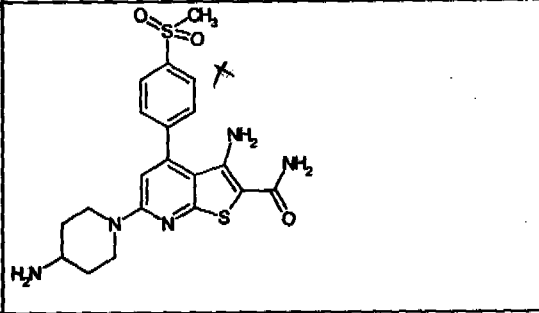
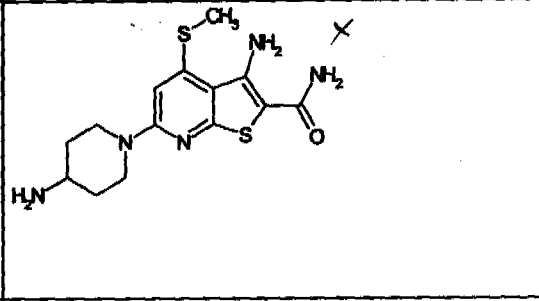
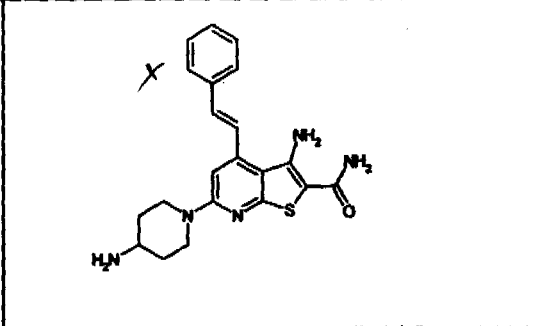
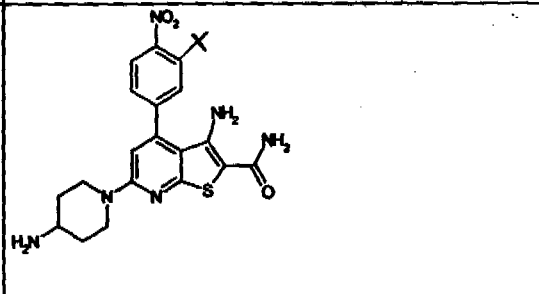
En una realización adicional de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos:

	Nombre	Estructura
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-carbamoylpiperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

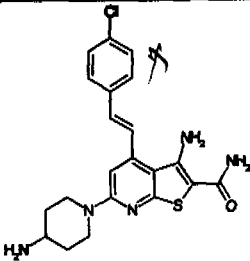
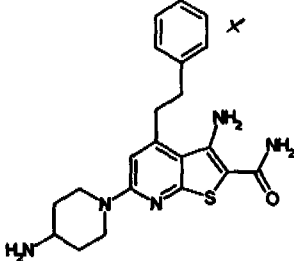
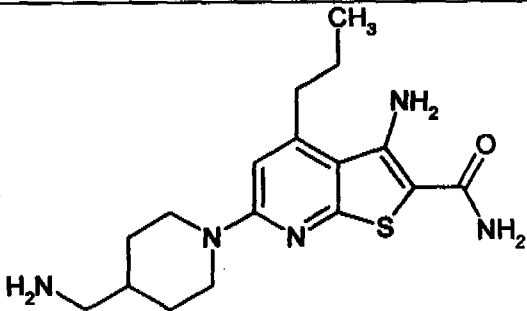
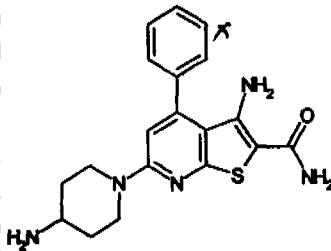
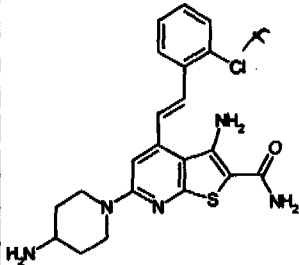
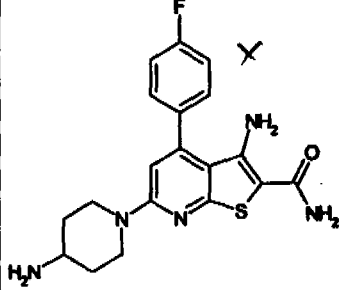
Amida de ácido 3-amino-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-Amino-6-[4-(2-amino-etanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-carbamoil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-amino-pirolidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

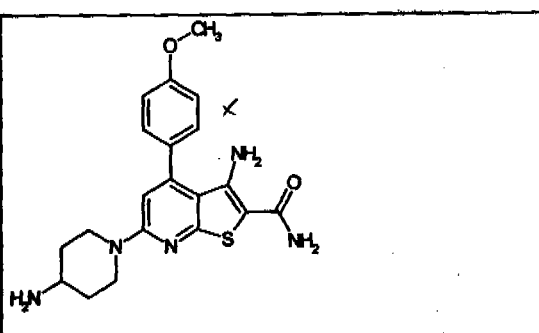
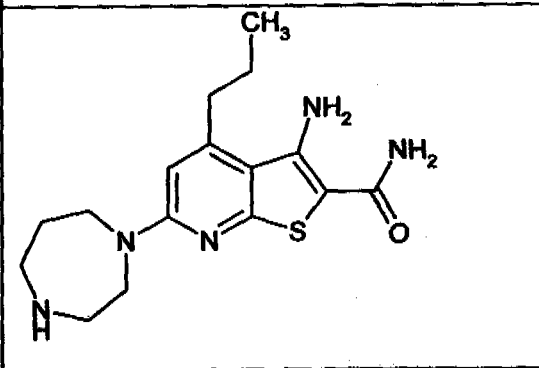
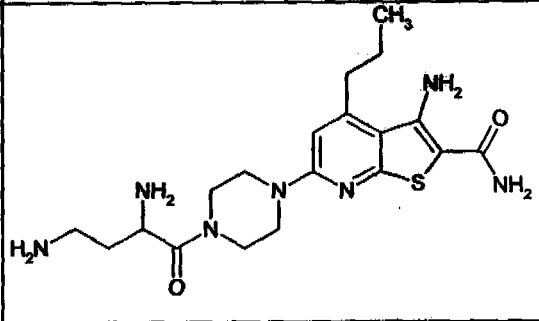
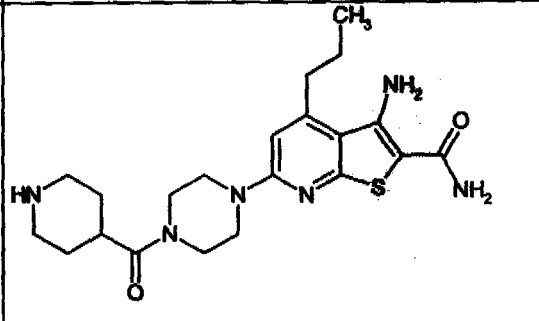
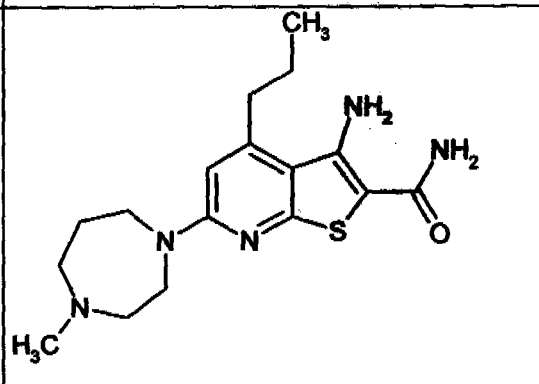
427
477

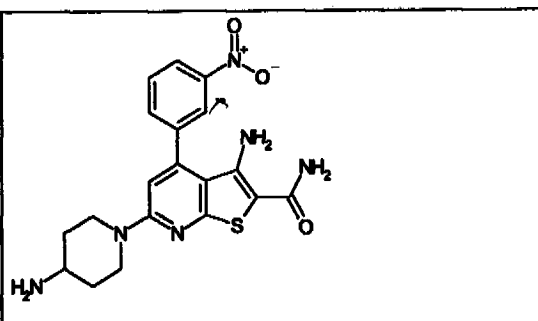
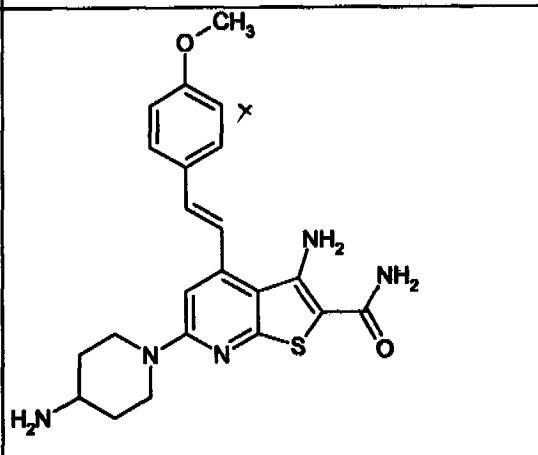
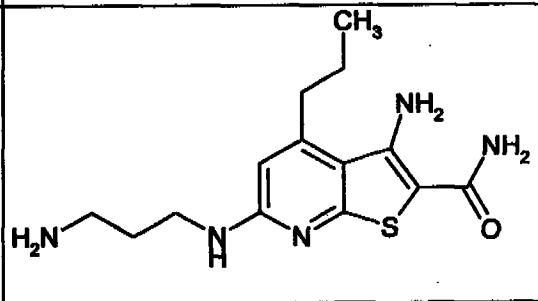
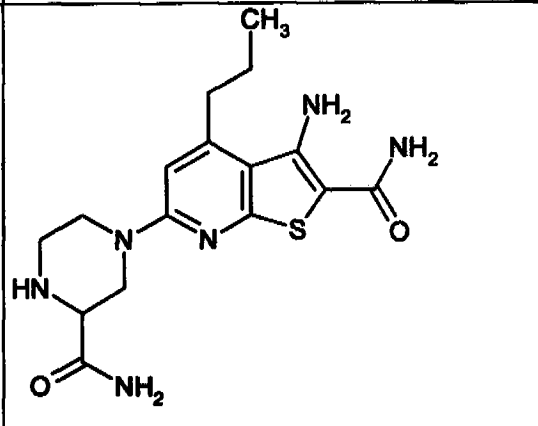
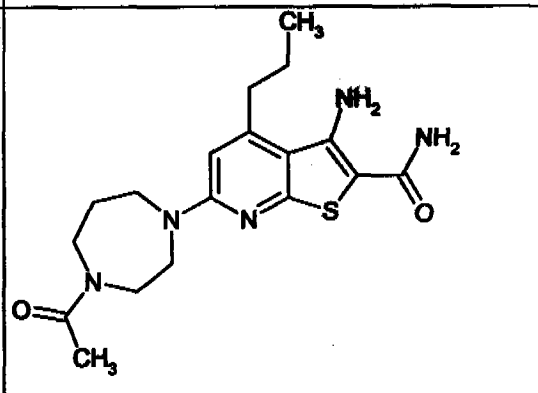
Amida de ácido 3-amino-6-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-ciano-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Éster metílico de ácido 4-(3-Amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperazin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(4-amino-butanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-amino-propanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-amino-propanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

~~423~~
424

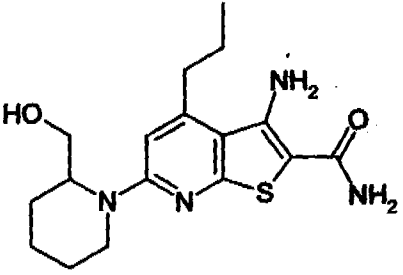
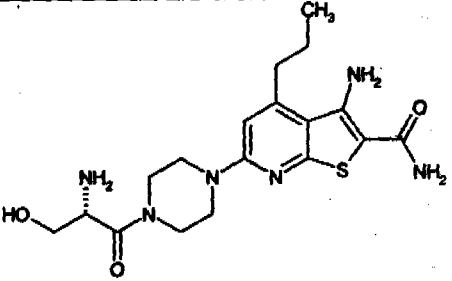
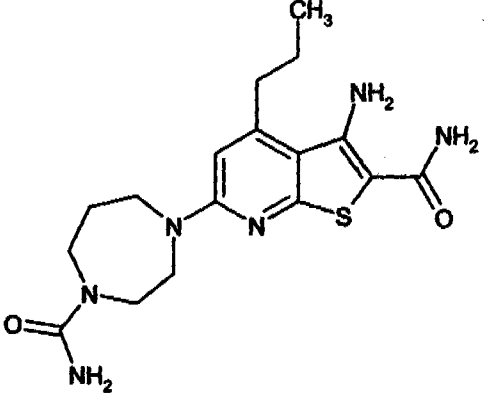
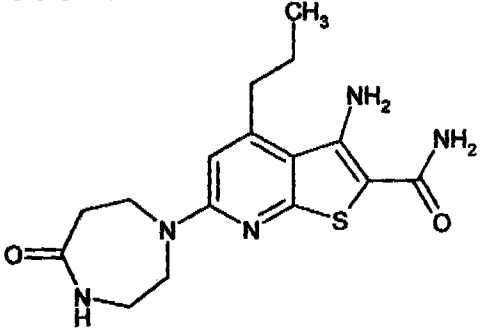
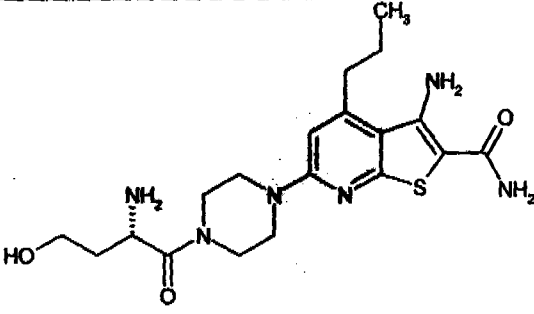
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-fenetil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(2-cloro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

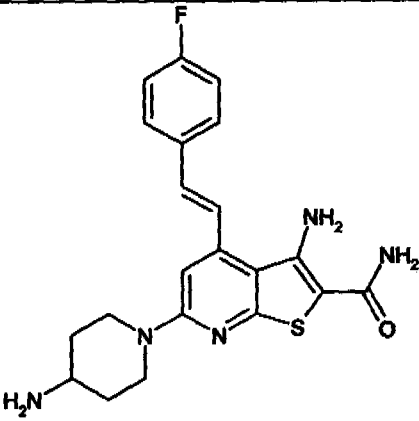
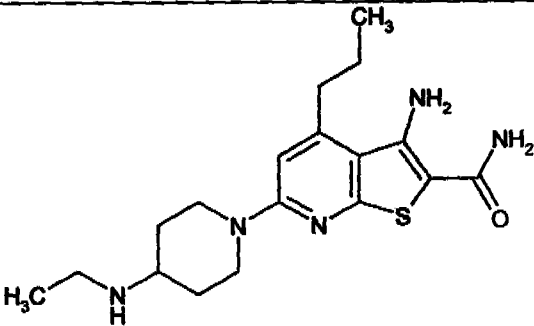
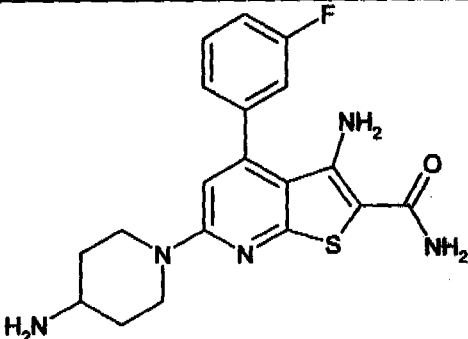
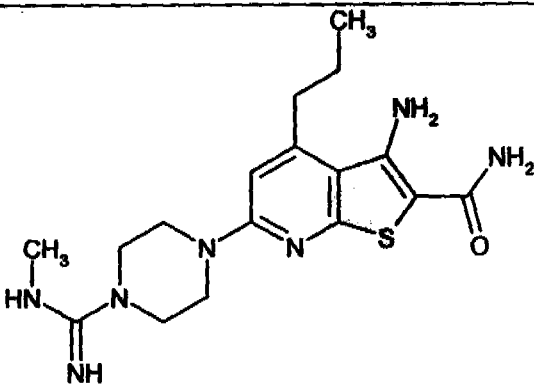
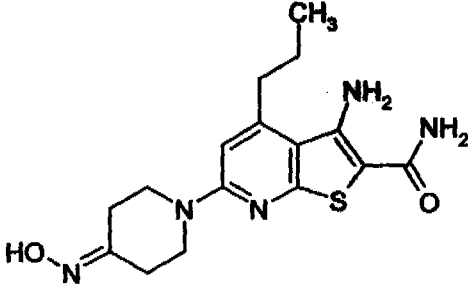
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[1,4]diazepan-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,4-diamino-butanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(1-piperidin-4-il-metanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

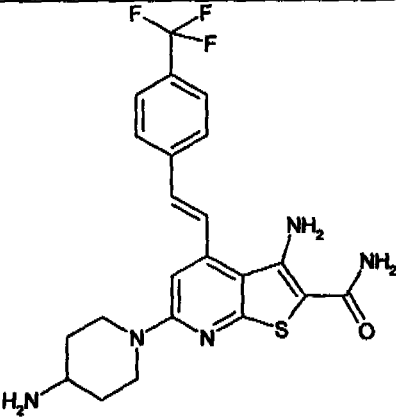
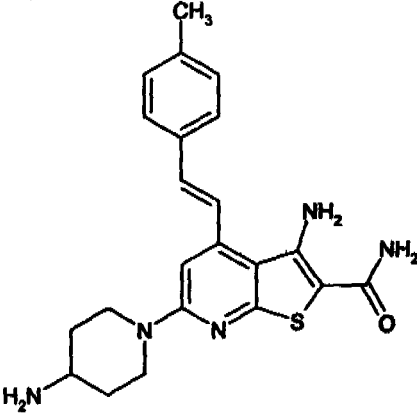
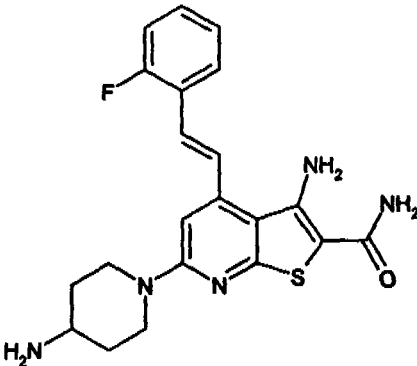
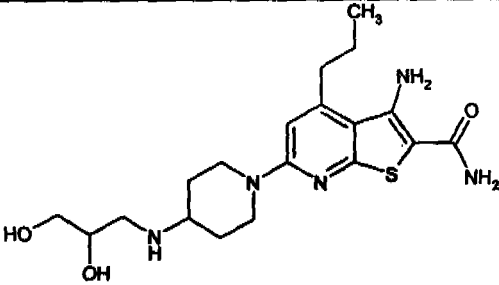
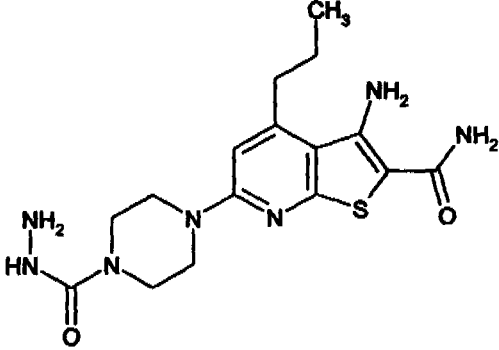
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(3-amino-propilamino)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(3-carbamoil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 6-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-amino-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

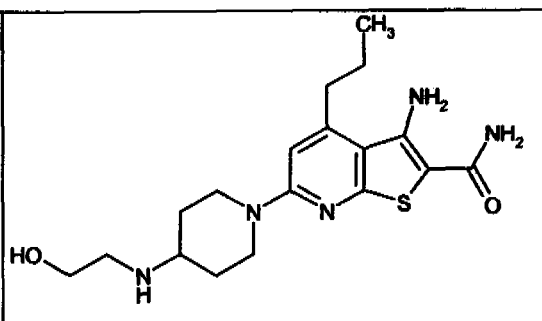
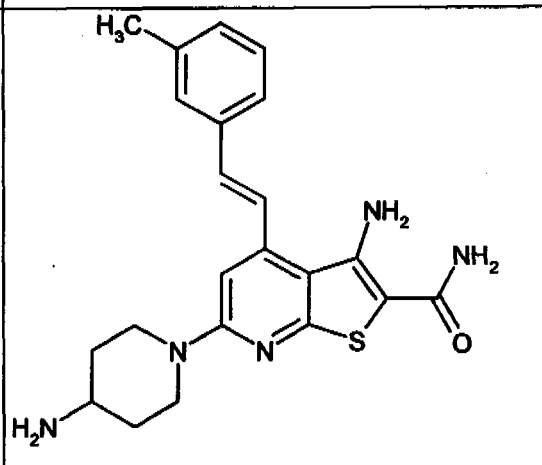
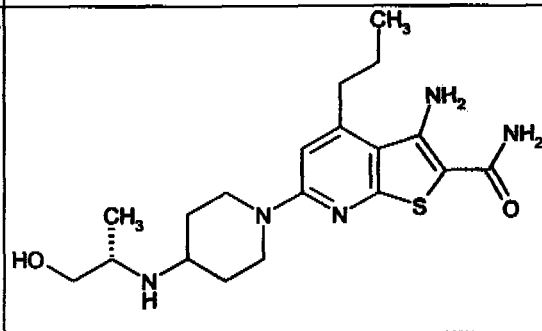
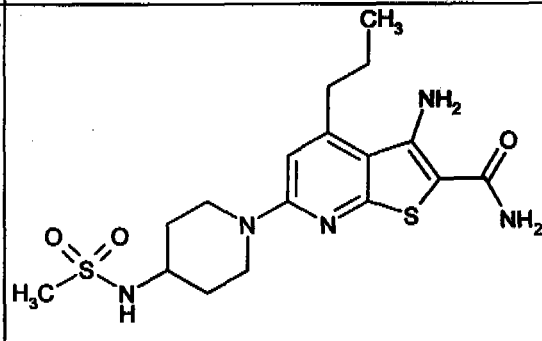
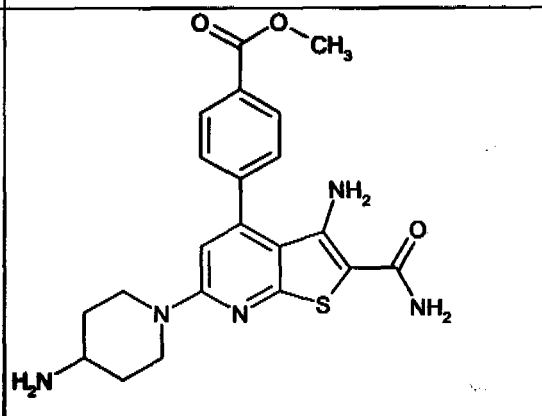
426
427

	Amida de ácido 3-amino-6-(3-carbamoil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(3-amino-perhidro-azepin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(3-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(2-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-(2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-amino-3-hidroxi-propionil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-carbamoil-[1,4]diazepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-amino-4-hidroxi-butyrl)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-etilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N-metilcarbamidol)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxilmino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(p-tolil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(2-fluoro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidrazinocarbonil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

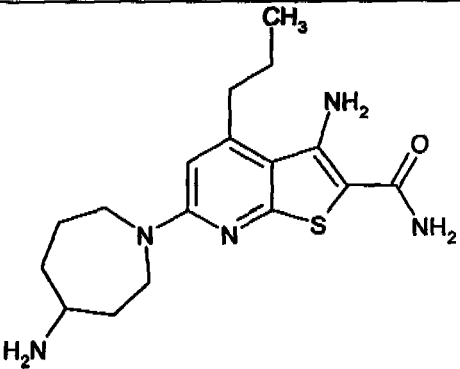
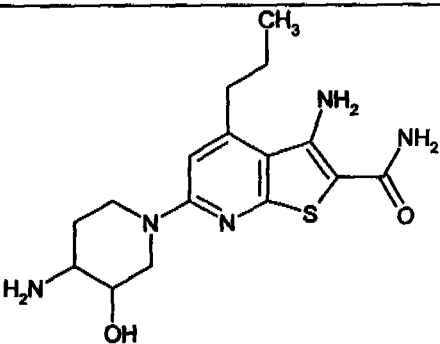
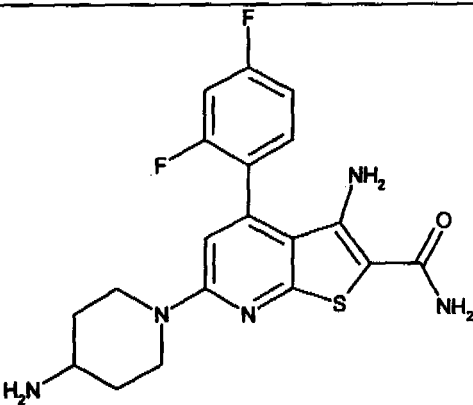
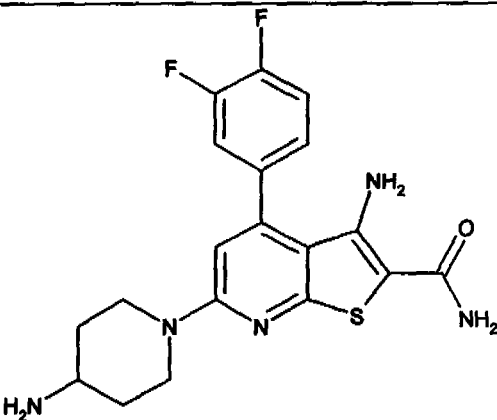
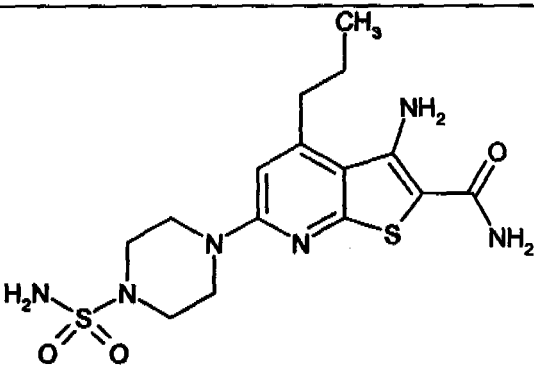
	Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-2-m-tolil-vinil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
	Éster metílico de ácido 4-[3-Amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-benzoico	

430
~~431~~
432

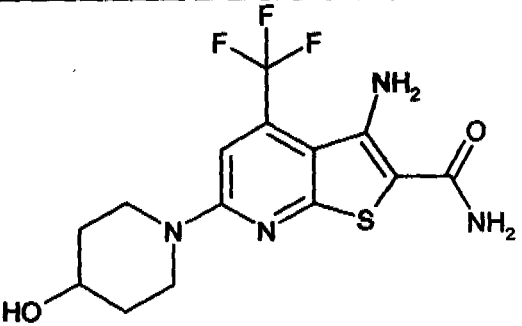
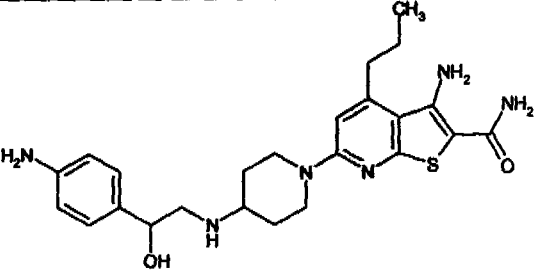
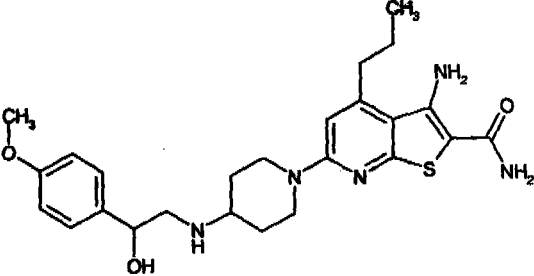
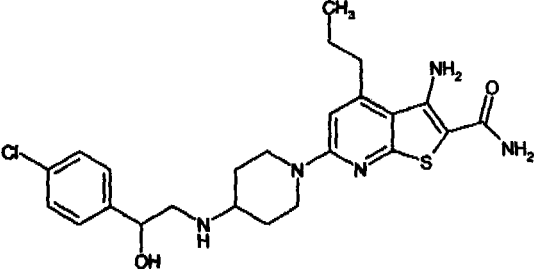
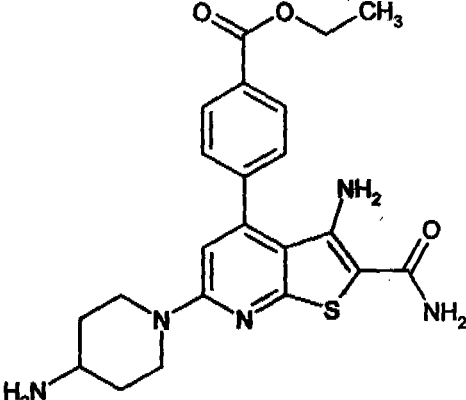
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-piperidin-4-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(3-cloro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

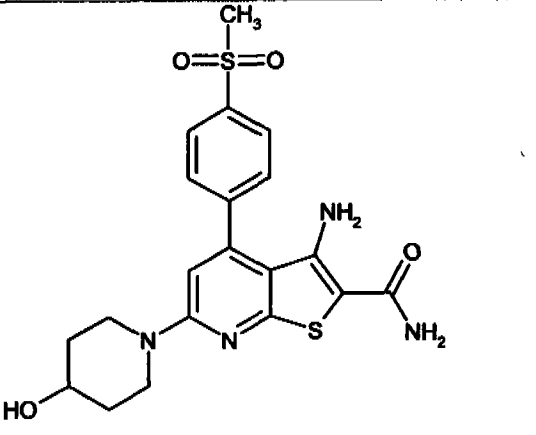
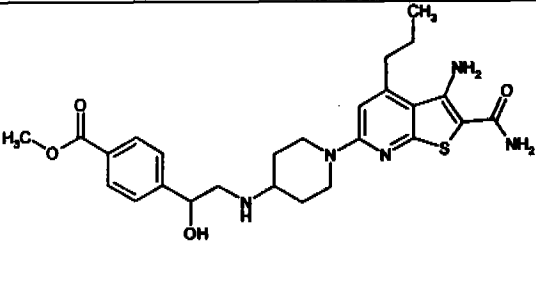
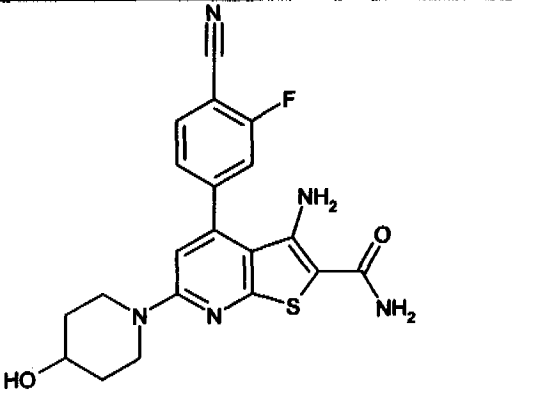
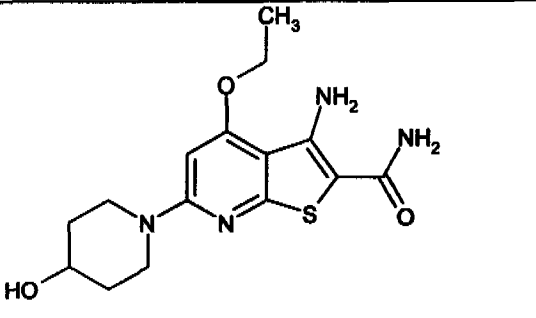
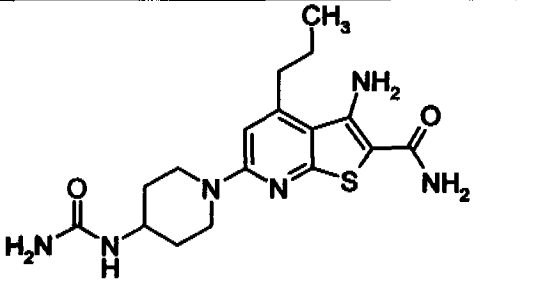
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-azepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

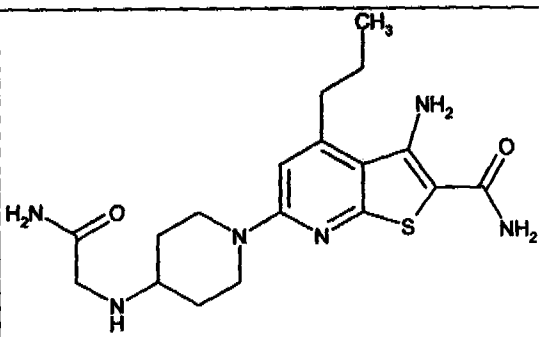
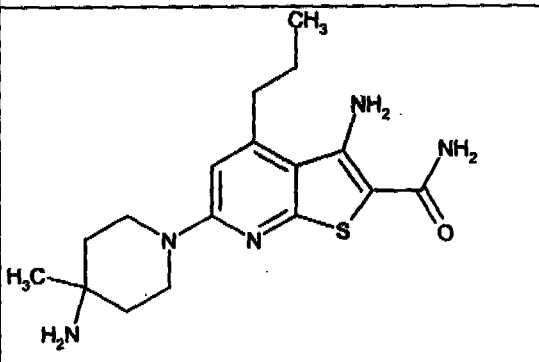
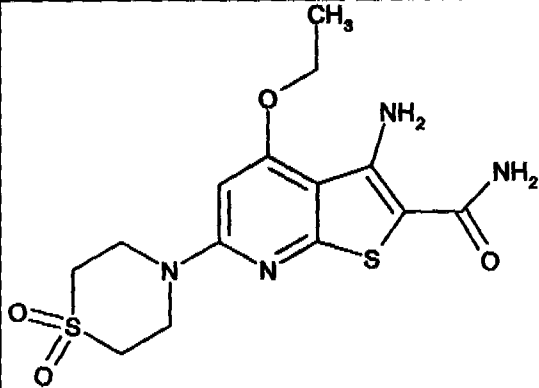
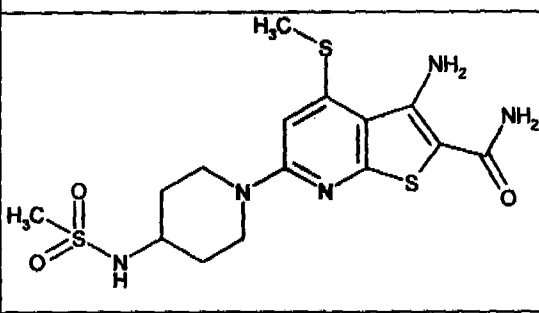
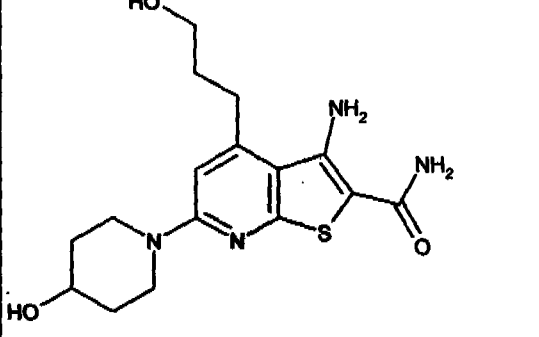
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-azepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,4-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3,4-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-4-propil-6-(4-sulfamoi-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

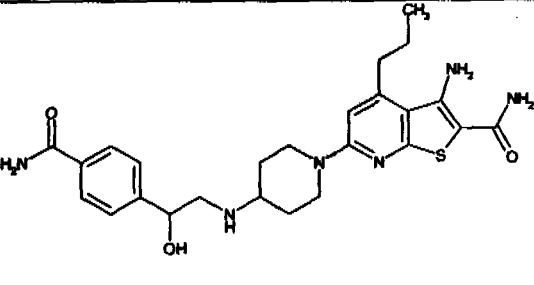
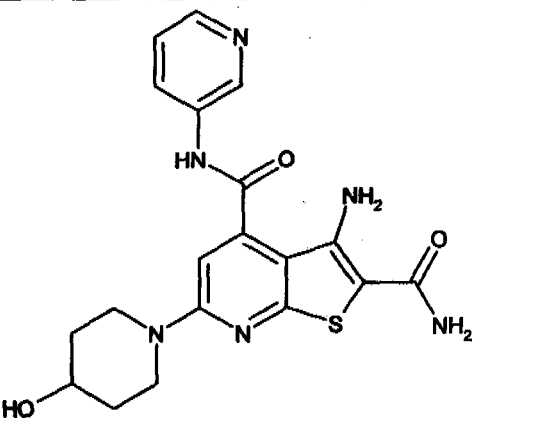
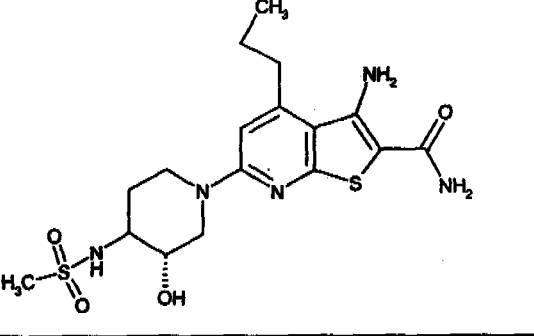
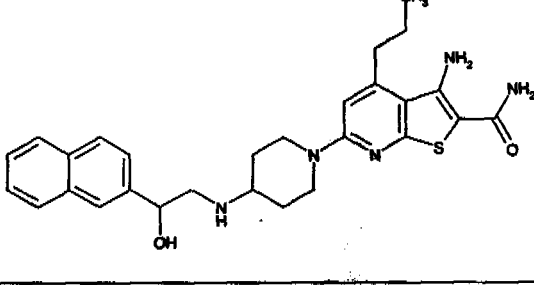
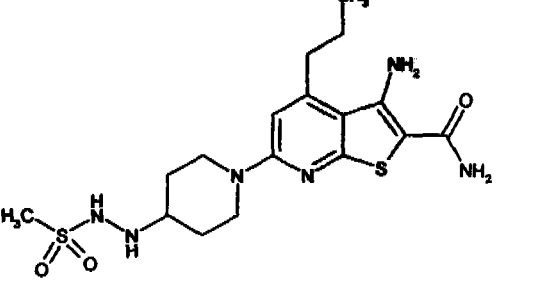
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Éster metílico de ácido 3-[3-Amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-carbamoi]-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-benzoico	
Amida de ácido 3-amino-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Éster etílico de ácido 4-[3-Amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-benzoico	

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(3-amino-2-carbamoyl-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico	
Amida de ácido 3-amino-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-4-etoxi-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-4-propil-6-(4-ureido-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

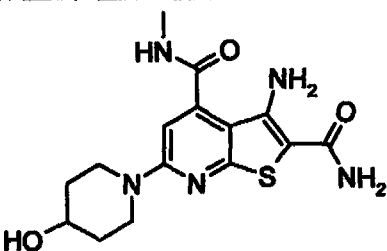
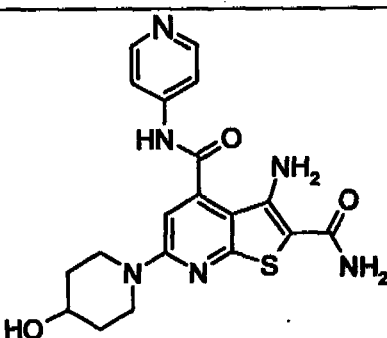
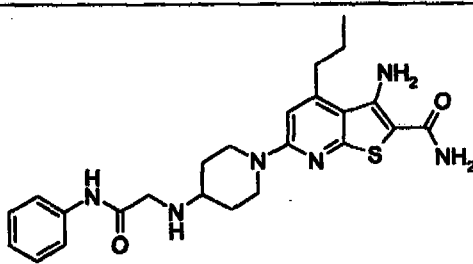
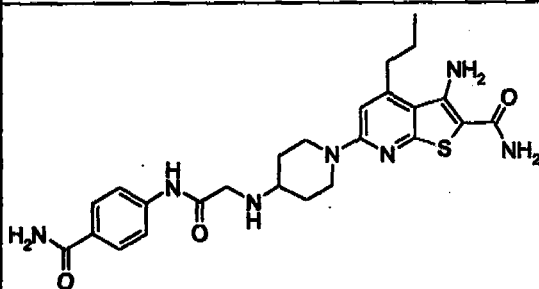
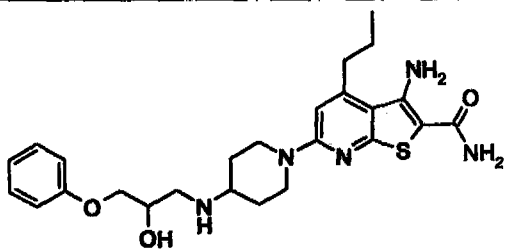
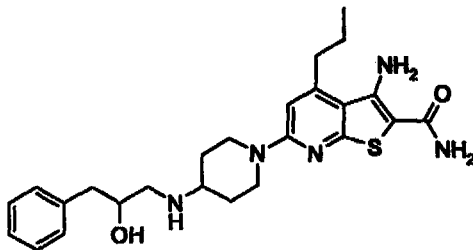
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[3-hidroxi-4-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[1,4]oxazepan-4-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(carbamoilmetil-amino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-carbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
2-amida-4-piridin-3-ilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-hidroxi-4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-2-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-metilsulfonil-hidrazino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-1-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Éster metílico de ácido 3-2-[1-(3-amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-metilcarbamoil-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-dimetilcarbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-bencilcarbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

443
444

2-Amida-4-metilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico	
2-amida-4-piridin-4-ilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(fenilcarbamoilmetil-amino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[(4-carbamoil-fenilcarbamoil)-metil]-amino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-3-fenoxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-3-fenil-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

444
445

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenoxi)-propilamino]-piperidin-1-il]-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-[3-(4-carbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-piperidin-1-il]-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-[4-(1-imino-etil)-piperazin-1-il]-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	
Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-3,3-dimetil-ciclohexil)-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacológicamente aceptables.

Q5

~~445~~
446

En otra realización de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos:

Amida de ácido 3-amino-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-ciano-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[1,4]diazepan-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,4-diamino-butanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Amida de ácido 3-amino-6-(2-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-2-p-tolil-vinil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-2-m-tolil-vinil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-[3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-benzoico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-amino-6-piperidin-4-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

446
447

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-azepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,4-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[(1H-indol-3-ilmetil)-amino]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(3-Amino-2-carbamoi-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico;

5 Amida de ácido 3-amino-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-etoxi-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-4-propil-6-(4-ureido-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-carbamoi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 2-Amida-4-piridin-3-ilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-hidroxi-4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-2-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-metilsulfonil-hidrazino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-1-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Éster metílico de ácido 3-{2-[1-(3-amino-2-carbamoi-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-hidroxi-2-(4-metilcarbamoi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-dimetilcarbamoi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-bencilcarbamoi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(3-carbamoi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

2-Amida-4-[(4-hidroxi-fenil)-amida] de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico;

2-Amida-4-[(4-carbamoil-fenil)-amida] de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico;

5 2-Amida-4-[(4-sulfamoil-fenil)-amida] de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico;

2-Amida-4-piridin-4-ilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-3-fenoxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-3-fenil-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenoxi)-propilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[3-(4-carbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3,3-dimetil-cyclohexil)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ácido, sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, y cualquier otro compuesto que, tras ser administrado a un paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito farmacológicamente activo o residuo farmacológicamente activo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, como el ácido oxálico, aunque no son en sí farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de esta invención y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), amonio y N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺.

Además, los compuestos de esta invención incluyen profármacos de compuestos de fórmula (I). Los profármacos incluyen los compuestos que, tras una transformación sencilla, son modificados para producir los compuestos de la invención. Las transformaciones químicas sencillas incluyen hidrólisis, oxidación y reducción que se

producen de forma enzimática, metabólica o de alguna otra forma. Específicamente, cuando un profármaco de esta invención es administrado a un paciente, el profármaco puede ser transformado en un compuesto de fórmula (I), confiriendo así el efecto farmacológico deseado.

5 Cualquiera de los compuestos de esta invención que contenga uno o más átomos de carbono asimétricos se puede producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Todas estas formas isométricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Cada átomo de carbono estereogénico puede estar en la

10 configuración R o S, o una combinación de las configuraciones.

Algunos de los compuestos de la invención puede existir en más de una forma tautómera. La invención incluye todos estos tautómeros.

Los compuestos de la invención son solamente los que están contemplado que sean "químicamente estables" como se apreciará por los expertos en la técnica. Por

15 ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia cambiante" o un "carbanión" no son compuestos contemplados por la invención.

En la presente memoria descriptiva se usan las siguientes abreviaturas:

DMF es dimetilformamida;

DMSO es dimetil-sulfóxido;

20 EtOAc es acetato de etilo;

EtOH es etanol;

HPLC es cromatografía líquida de alta resolución;

MeOH es metanol;

THF es tetrahidrofurano;

25 TLC es cromatografía de capa fina.

Los términos que no estén específicamente definidos en la presente memoria descriptiva deben adoptar los significados que se les daría por un experto en la técnica teniendo en cuenta la descripción y el contexto. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₆" es un alquilo C₁₋₆ con un oxígeno terminal, como metoxi, etoxi, propoxi, pentoxi y hexoxi. Todos los grupos

30 alquilo, alquilenos o alquilinos debe entenderse que están ramificados o sin ramificar salvo que se especifique otra cosa. Otras definiciones más específicas son como sigue:

El término "alquilo" se refiere a un radical alifático saturado que contiene de uno a diez átomos de carbono o un radical hidrocarbonado alifático mono- o poli-insaturado que contiene de dos a doce átomos de carbono salvo que se establezca otra cosa. El radical

35 alifático mono- o poli-insaturado contiene al menos un enlace doble o triple, respectivamente. "Alquilo" se refiere a grupos alquilo tanto ramificados como sin ramificar. Ejemplos de "alquilo" incluyen grupos alquilo que son grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a ocho átomos de carbono y grupos alquilo ramificados que contienen de tres a diez átomos de carbono. Otros ejemplos incluyen grupos alquilo inferior que son

40 grupos alquilo de cadena lineal que contienen de uno a seis átomos de carbono y grupos alquilo ramificados que contienen de tres a seis átomos de carbono. Debe entenderse que

450
459

cualquier término de combinación que use los prefijos "alk" o "alquilo" se refiere a análogos según la definición anterior de "alquilo". Por ejemplo, los términos como "alcoxi", "alquiltio" se refieren a grupos alquilo unidos a un segundo grupo a través de un átomo de oxígeno o azufre. "Alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo (C=O). Cad alquilo o análogo de alquilo descrito en la presente memoria descriptiva debe entenderse que está de forma opcional parcial o completamente halogenado.

El término "cicloalquilo" se refiere al análogo cíclico de un grupo alquilo, como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo no aromáticos saturados o insaturados que contienen de tres a ocho átomos de carbono, y otros ejemplos incluyen grupos cicloalquilo que tienen tres a seis átomos de carbono.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros (pero preferentemente de 5 ó 6 miembros) o bicíclico de 8-11 miembros, que puede estar saturado o insaturado, y que es no aromático. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del ciclo, que de lugar a la creación de una estructura estable. Ejemplos de "heterocicloalquilo" incluyen radicales como pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, indolinilo, azetidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, dihidro-oxazolilo, 1,2-tiazinanil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinanil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

El término "arilo" debe entenderse que significa un carbociclo aromático de 6-12 miembros, que puede ser un anillo único o puede ser de múltiples anillos conjuntamente condensados o unidos covalentemente. El término "arilo" incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo; y otros términos que comprenden "arilo" tendrán la misma definición para el componente de arilo, y ejemplos de estos restos incluyen: arilalquilo, ariloxi o ariltio.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical heterocíclico aromático estable monocíclico de 5-8 miembros (pero preferentemente de 5 ó 6 miembros) o bicíclico de 8-11 miembros. Cada heterociclo consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo del anillo que dé lugar a la creación de una estructura estable. Ejemplos de "heteroarilo" incluyen radicales como furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancias posteriormente descritos pueden ocurrir o no ocurrir, y que la descripción incluye los casos en que el acontecimiento o circunstancia se produce y los casos en que

~~451~~
452

no se produce. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno o un átomo de un grupo o resto, tanto si se designa específicamente como si no, está sustituido con una selección del grupo de sustituyentes indicado, con la condición de que la valencia normal de los átomos no se sobrepasa y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Si un enlace a un sustituyente es mostrado de forma que cruza el enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces cada sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente es citado sin indicar el átomo a través del cual este sustituyente está unido al resto del compuesto, entonces este sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en este sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, salvo que se especifique otra cosa, este grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención a través de cualquier átomo en este grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. Generalmente, cuando cualquier sustituyente o grupo se produce más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra que está sustituido con 0 a 2 R, entonces este grupo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R y R en cada aparición se selecciona independientemente entre la lista definida de posibles R. Estas combinaciones de sustituyentes y/o variables, sin embargo, es permisible solo si estas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

Como se usan en la presente memoria descriptiva con anterioridad y en toda esta solicitud, "nitrógeno" y "azufre" incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

Métodos de uso terapéutico

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos para usar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la invención son eficaces para inhibir la actividad de IKK β y/o IKK α . En particular, estos compuestos son útiles para bloquear procesos de enfermedades exacerbados por la activación de NF- κ B mediada por IKK β y la activación de IKK α de la actividad de células B o el gen regulador del ciclo celular Ciclina D1. En el bloqueo de la activación de NF- κ B, los compuestos de la invención bloquean eficazmente la transcripción de genes que codifican citoquinas inflamatorias que incluyen IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α , quimioquinas que incluyen IL-8 y RANTES así como otras moléculas pro-inflamatorias que incluyen COX-2 y moléculas de adhesión celular como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. Estos mediadores desempeñan una función clave en la etiología de trastornos inflamatorios, autoinmunes y cardiovasculares y del cáncer. La prevención de la producción de estos mediadores es un medio deseable para tratar estos trastornos. Por tanto, se proporcionan métodos para tratar estos estados usando los

compuestos de la invención. Estos estados inflamatorios y autoinmunes incluyen, pero sin limitación, osteoartritis, herida de reperfusión, asma, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedante, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, síndrome de choque tóxico, diabetes mellitus dependiente de insulina, dolor agudo y crónico, herida térmica, síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), herida múltiple de órganos secundaria por trauma, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda y otros trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Grave, miastenia grave, escleroderma y dermatitis atópica. Estos trastornos cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, infarto de miocardio y apoplejía. Estos cánceres incluyen, pero sin limitación, enfermedades malignas de derivación linfóide, mielóide y epitelial que incluyen leucemia, linfomas y cánceres de mamas, gástrico, de colorrectal, de pulmón y pancreático. Los compuestos de la invención pueden ser usados también para tratar otros trastornos asociados con la activación de IKK de NF- κ B o relacionados con los anteriormente citados o expuestos en el apartado de antecedentes de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento del cáncer aumentando la eficacia de los agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, la invención proporciona también métodos para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y otras enfermedades que incluyen cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesita este tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

Para un uso terapéutico, los compuestos de la invención pueden ser administrados en cualquier forma de dosificación convencional y de cualquier manera convencional. Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, sublingual, transdermal, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferidos de administración son el oral e intravenoso. Las composiciones que comprenden los compuestos de la invención para cada una de las vías de administración anteriormente mencionadas serán evidentes para el experto en la técnica. La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos según la invención. Estas composiciones farmacéuticas incluirán los vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables como se describe en detalle con posterioridad.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados solos o en combinación con adyuvantes que aumenten la estabilidad de los inhibidores, faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionen una disolución o dispersión aumentada, aumenten la actividad inhibidora, proporcionen una terapia auxiliar y similares, que incluyen otros ingredientes activos. Ventajosamente, estas terapias de combinación utilizan dosificaciones inferiores de los agentes terapéuticos convencionales, evitando así la posible toxicidad y efectos secundarios adversos que se producen cuando los agentes se usan en forma de

monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en forma de una única composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos pueden ser seguidamente administrados conjuntamente en una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden estas combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente 15%, pero más preferentemente al menos aproximadamente 20% de un compuesto de la invención (p/p) o una combinación de los mismos. Alternativamente, los compuestos pueden ser administrados separadamente (en serie o en paralelo). Las dosificaciones separadas permiten una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Como se mencionó anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos de esta invención incluyen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, sustancias tamponantes, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, pastillas, jarabes, polvos reconstituibles, gránulos, supositorios y parches transdermales. Los métodos para preparar estas formas de dosificación son conocidos (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N. G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos están bien reconocidos en la técnica y pueden ser seleccionados por un experto ordinario en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente particular. En algunos casos, los niveles de dosificación varían en el intervalo de aproximadamente 10-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. aunque una dosis por día puede ser suficiente, se pueden proporcionar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, pueden ser requeridos hasta 2000 mg/día. Como apreciará el experto en la técnica, pueden ser necesarias dosis inferiores o superiores dependiendo de los factores particulares. Por ejemplo, los regímenes específicos de dosificación y tratamiento dependerán de factores como el perfil sanitario general del paciente, la gravedad y transcurso del trastorno del paciente o su disposición respecto al mismo, y el criterio del facultativo encargado.

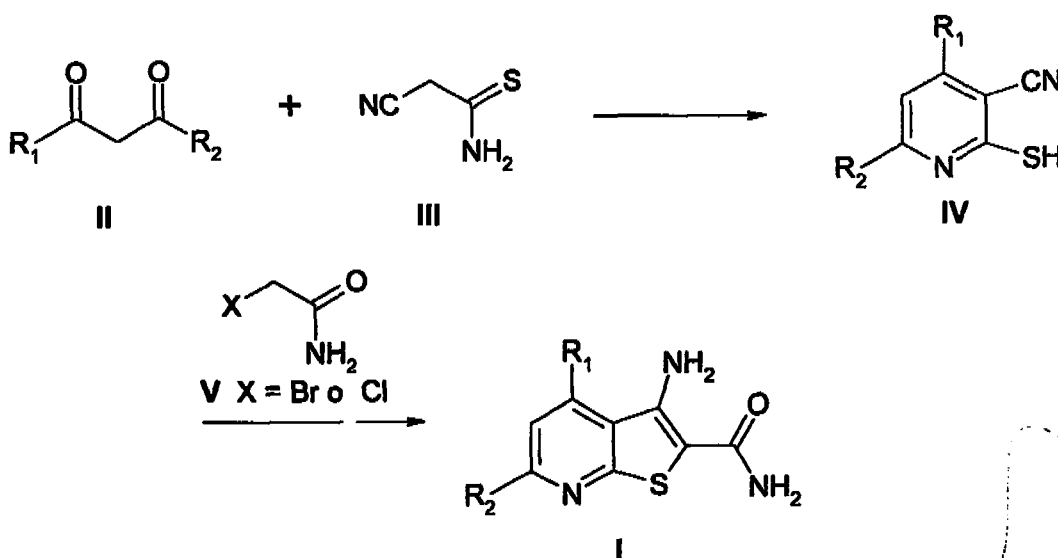
MÉTODOS SINTÉTICOS

La invención proporciona adicionalmente métodos para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante los métodos y ejemplos generales presentados a continuación, y los métodos conocidos por un experto ordinario en la técnica. Las condiciones de la reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactantes particulares usados. Salvo que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de la reacción se pueden seleccionar fácilmente por un experto ordinario en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos Sintéticos. El progreso de la reacción puede ser verificado por métodos convencionales como

cromatografía de capa fina (TLC). Los intermedios y productos pueden ser purificados por métodos conocidos en la técnica que incluyen cromatografía de columna, HPLC o recristalización.

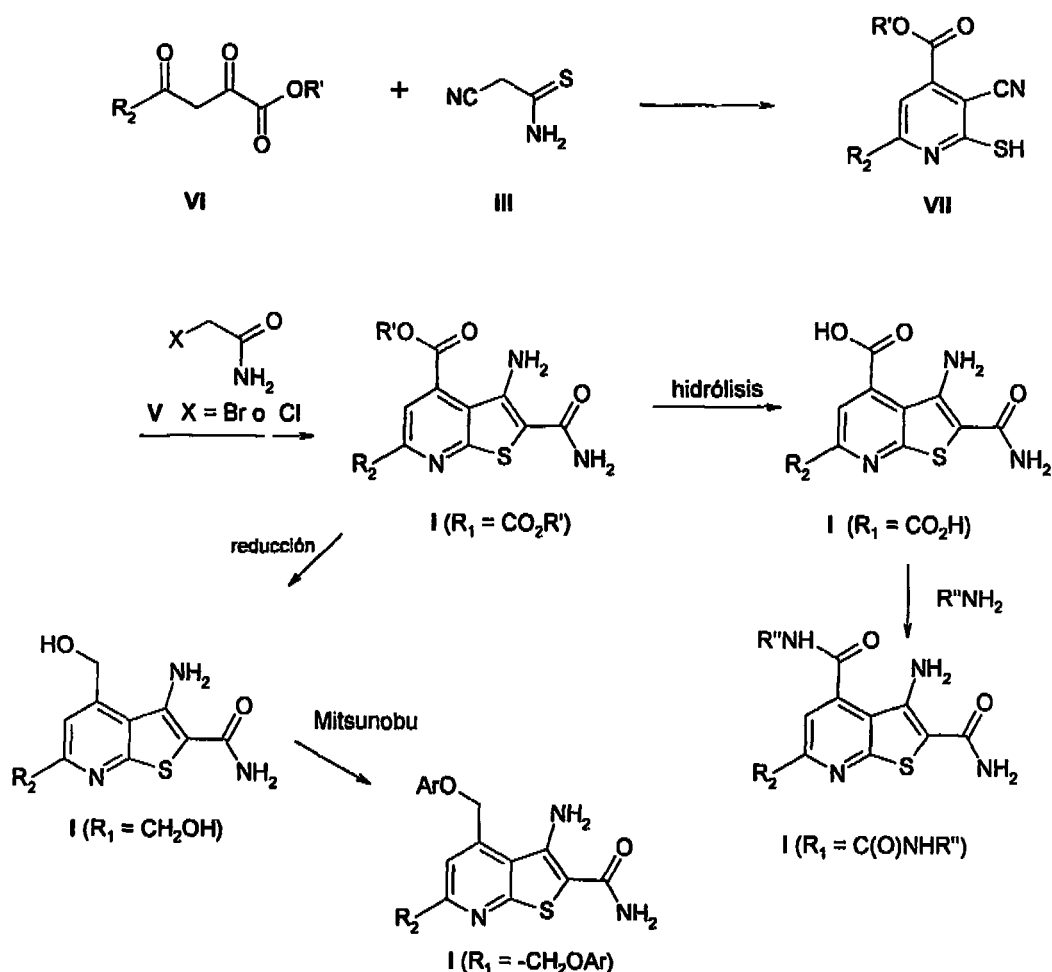
Como se ilustra en el Esquema I, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados partiendo de una 1,3-diona que porta los sustituyentes R_1 y R_2 (II). La reacción de (II) con cianotioacetamida (III) en un disolvente adecuado como EtOH, en presencia de una base adecuada como trietilamina, proporciona el 2-mercaptonicotinonitrilo sustituido IV. La reacción de IV con cloro- o bromo-acetamida (V) en un disolvente adecuado como DMF, THF o EtOH en presencia de una base adecuada como carbonato de sodio, hidróxido de sodio o etóxido de sodio, proporciona el compuesto deseado de fórmula (I). Los sustituyentes R_1 y R_2 pueden ser adicionalmente modificados por métodos conocidos en la técnica para producir compuestos adicionales de la invención.

Esquema I



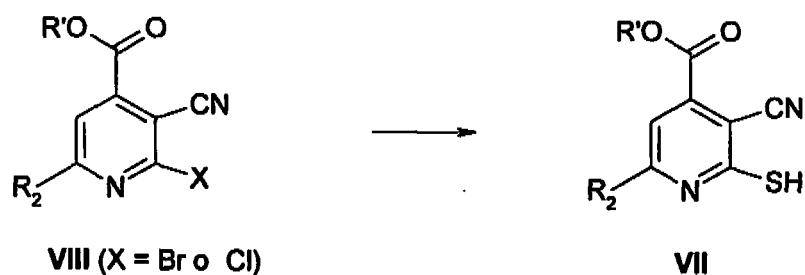
Por ejemplo, como se ilustra en el Esquema II, partiendo de un diceto-éster VI y usando el procedimiento anteriormente indicado, se obtiene el éster I ($R_1 = \text{CO}_2\text{R}'$, en donde R' es un grupo alquilo como metilo o etilo). Usando métodos conocidos en la técnica, R_1 puede ser modificado para preparar otro R_1 deseado. Por ejemplo, la hidrólisis proporciona el ácido carboxílico I ($R_1 = \text{CO}_2\text{H}$) y la reacción del ácido carboxílico con una amina $\text{R}''\text{NH}_2$ bajo condiciones estándar de acoplamiento proporciona la amida I ($R_1 = \text{C(O)NHR}''$). Alternativamente, la reducción del éster a través de un agente reductor adecuado como hidruro de litio-aluminio proporciona un alcohol I ($R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$). La reacción del alcohol con un fenol ArOH bajo condiciones de Mitsunobu proporciona el aril-éter I ($R_1 = \text{CH}_2\text{OAr}$). Estas y otras modificaciones se describen en la sección de Ejemplos Sintéticos.

Esquema II



En una modificación del procedimiento anterior para preparar VII, se parte de un éster de ácido 2-cloro o 2-bromo-3-ciano-isonicotínico (VIII, Esquema III). El grupo 2-halo puede ser seguidamente convertido en un grupo 2-mercapto por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por reacción con tiourea en un disolvente adecuado como EtOH que proporcione el intermedio de éster VII.

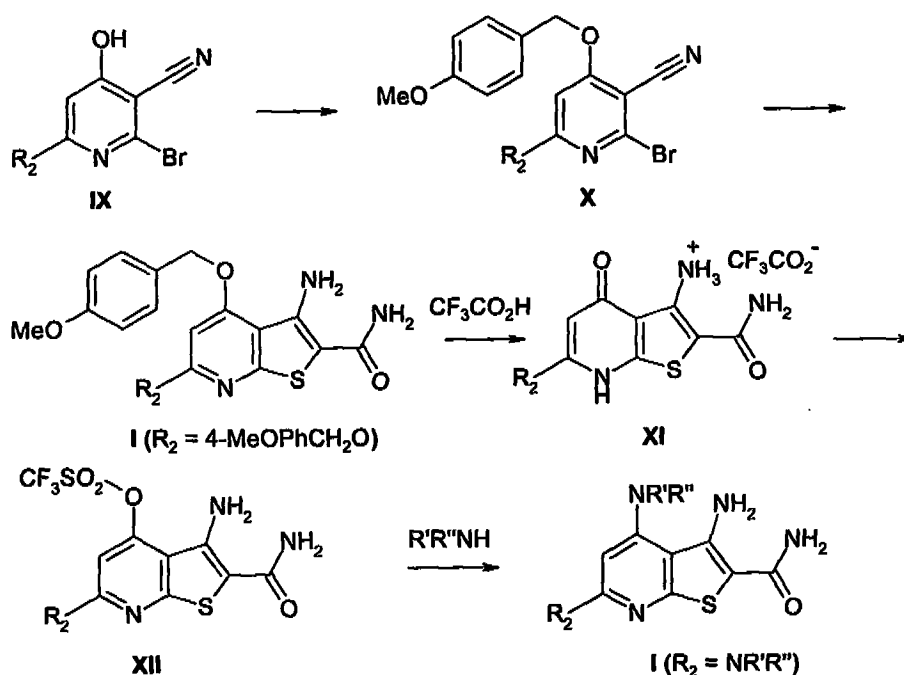
Esquema III



El Esquema IV ilustra un procedimiento mediante el que se pueden obtener compuestos de fórmula (I) que tengan una amina en R₁. El 2-bromo-4-hidroxi-nicotinotrilo (IX) es tratado con cloruro de 4-metoxibencilo en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF para proporcionar el 4-metoxibencil-éter X. Este puede ser seguidamente convertido en el compuesto de 2-

mercapto como se describió anteriormente en el Esquema III. El compuesto de mercapto resultante se puede hacer reaccionar seguidamente con una haloacetamida como se describe en los Esquemas I y II para proporcionar I ($R_1 = 4$ -metoxibencil-éter). Alternativamente, se puede hacer reaccionar X con mercaptoacetamida en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF para proporcionar I ($R_1 = 4$ -metoxibencil-éter) directamente. El tratamiento del éter con ácido trifluoroacético proporciona la sal XI. La reacción de XI con N-feniltrifluorometanosulfinimida en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado como dioxano proporciona el trifluorometanosulfonato XII. La reacción de XII con una amina $R'R''NH$ en un disolvente adecuado como dioxano proporciona I ($R_1 = NR'R''$). La reacción puede ser opcionalmente calentada para obtener aminas menos reactivas como aril-aminas.

Esquema IV

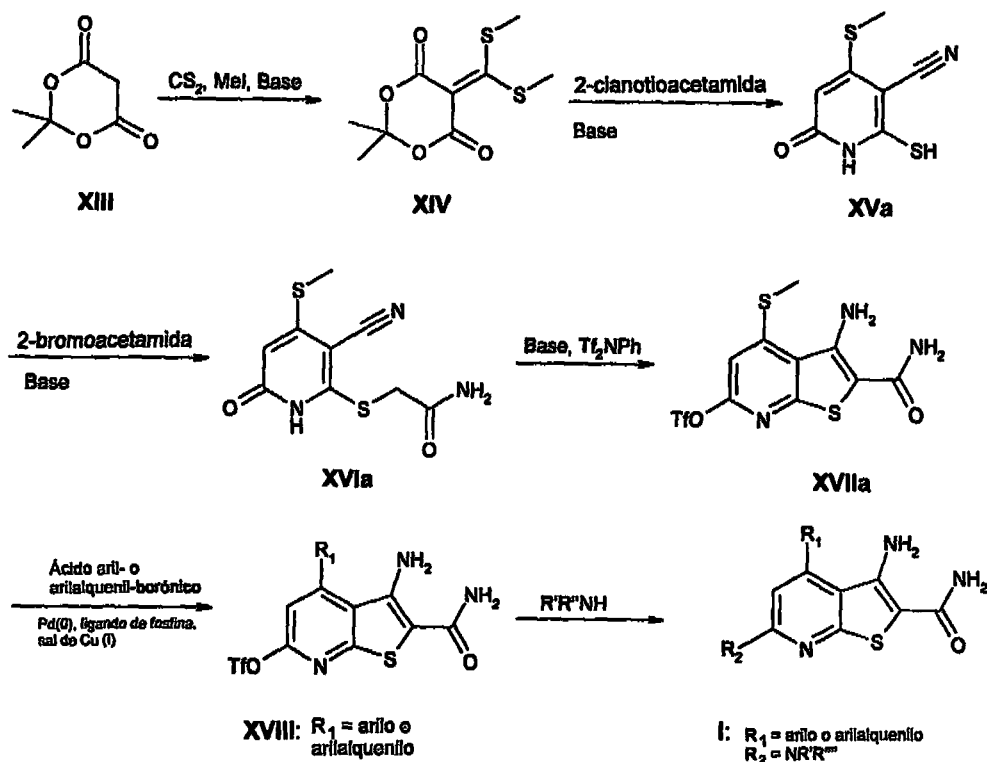


En el Esquema V se ilustra un procedimiento que puede ser usado para introducir una diversidad de grupos arilo o arilalqueno en R_1 y grupos nucleófilos como aminas en R_2 . El ácido de Meldrum (XIII) es tratado con disulfuro de carbono, yoduro de metilo y una base adecuada como trietilamina, en un disolvente adecuado como DMSO, para proporcionar la bis-metilsulfanilmetileno-diona (XIV). El tratamiento de XIV con 2-cianotioacetamida bajo condiciones alcalinas adecuadas como con étoxido de sodio en etanol proporciona el nitrilo XVa. La reacción de XVa con 2-cloro- o 2-bromo-acetamida en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF proporciona XVIa. La ciclación del intermedio de triflato XVIIa se puede conseguir haciendo reaccionar XVI con N-feniltrifluorometano-sulfinimida en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio en un disolvente adecuado como DMF. La reacción de XVIIa con el ácido aril-borónico o ácido arilalqueno-borónico deseado en presencia de un catalizador de paladio adecuado, preferentemente un aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo, un ligando de fosfina, preferentemente

457
458

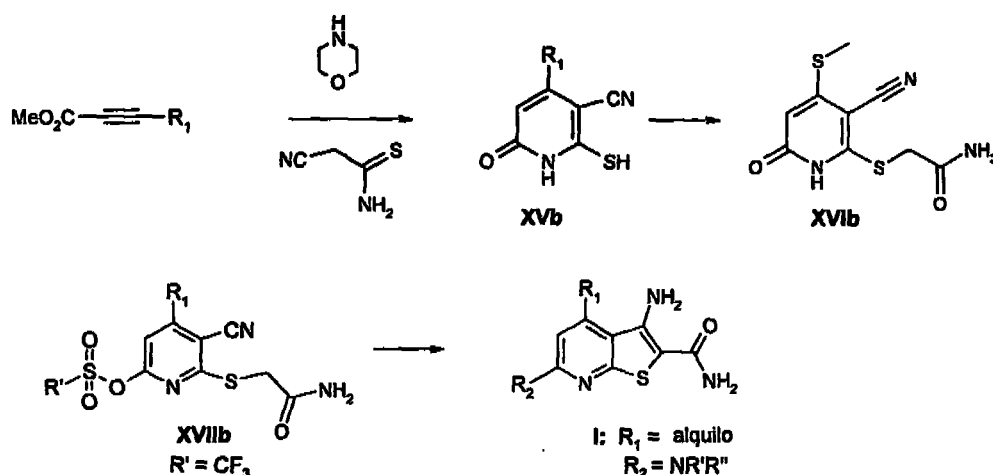
tri-2-furilfosfina y una sal de cobre, preferentemente tiofeno-2-carboxilato de cobre (I), en un disolvente adecuado como THF, proporciona el intermedio de arilo o arilalqueno XVIII deseado. La reacción de XVIII con el nucleófilo deseado como una amina $R'R''NH$ como se muestra, en un disolvente adecuado como dioxano, proporciona el compuesto deseado de fórmula (I). Los alcoholes ($R'OH$) o tioles ($R'SH$) en presencia de una base adecuada podrían ser usados en lugar de una amina para obtener éteres o tioéteres, respectivamente, en R_2 .

Esquema V



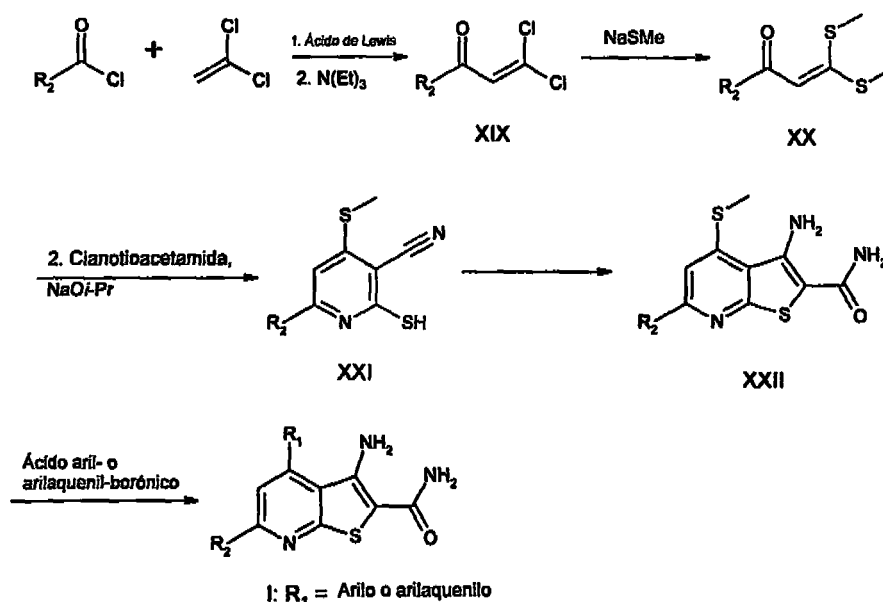
En el Esquema VI se ilustra una modificación del procedimiento anterior que proporcionará un grupo alquilo en R_1 . Un éster de alquinoato, como el éster metílico mostrado, se hace reaccionar con 2-cianoacetamida en presencia de una base adecuada como morfolina en un disolvente adecuado como etanol, para proporcionar XVb. El tratamiento de XVb como se describe para la conversión de XVa en XVIa en el Esquema V anterior proporciona XVIb. La reacción de XVIb con un reactivo de sulfonación adecuado como N-feniltrifluorometano-sulfonimida en presencia de una base adecuada como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado como dioxano proporciona el éster de sulfonilo XVIIb ($R' = \text{CF}_3$ en este caso). La reacción de XVIIb con el nucleófilo deseado, como una amina en presencia de una base adecuada como trietilamina, mientras se calienta opcionalmente de 50°C a 100°C , da lugar al desplazamiento del éster de sulfonilo por el nucleófilo. La ciclación in situ se puede conseguir añadiendo una segunda base adecuada como carbonato de sodio acuoso seguido de calentamiento continuado para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

Esquema VI



Otro procedimiento que proporcionará grupos arilo o arilaquenilo en R_1 y una diversidad de grupos como arilo y alquilo en R_2 se ilustra en el Esquema VII. Como se ilustran en el Esquema VII, un cloruro de ácido que porta R_2 se hace reaccionar con cloruro de vinilideno en presencia de un ácido de Lewis como AlCl_3 , en un disolvente adecuado como cloruro de metileno, seguido de tratamiento con una base adecuada como trietilamina para proporcionar XIX. La reacción de XIX con tiometóxido de sodio proporciona XX. El tratamiento de XX con 2-cianotioacetamida en presencia de una base adecuada como isopropóxido de sodio proporciona XXI. La reacción de XXI con 2-bromo o 2-cloro-acetamida como se describe en el Esquema I proporciona XXII. El tratamiento de XXII con un ácido arilborónico o un ácido arilaquenilborónico como se describe en el Esquema V proporciona el compuesto deseado de fórmula (I).

Esquema VII

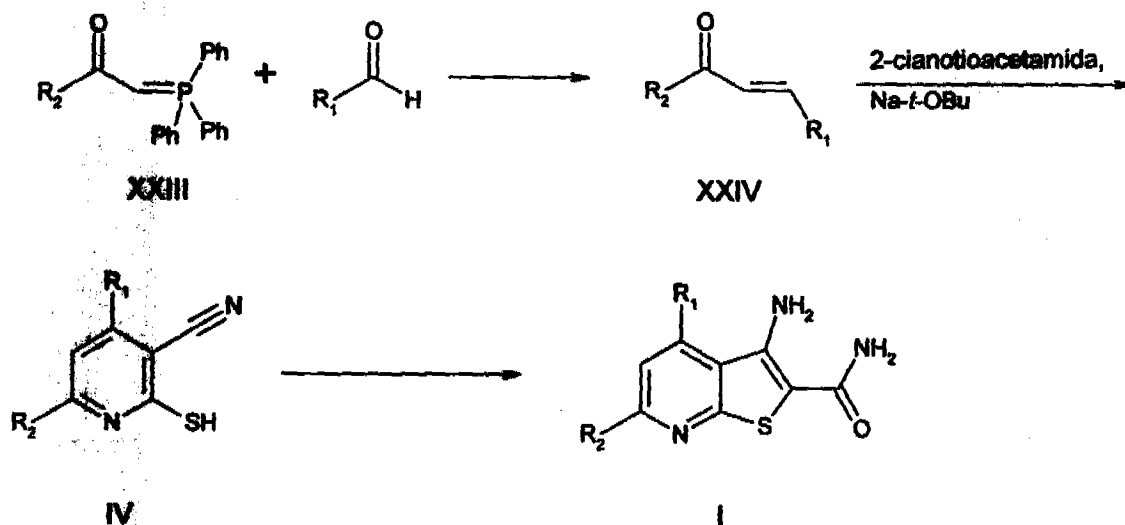


Un procedimiento adicional que puede ser usado para preparar compuestos de fórmula (I) se ilustra en el Esquema VIII. Un aldehído que porta R_1 se hace reaccionar con un trifenilfosforanilideno que porta R_2 (XXIII) en presencia de un ácido adecuado como ácido acético, en un disolvente adecuado como tolueno, para proporcionar la cetona XXIV

~~459~~
460

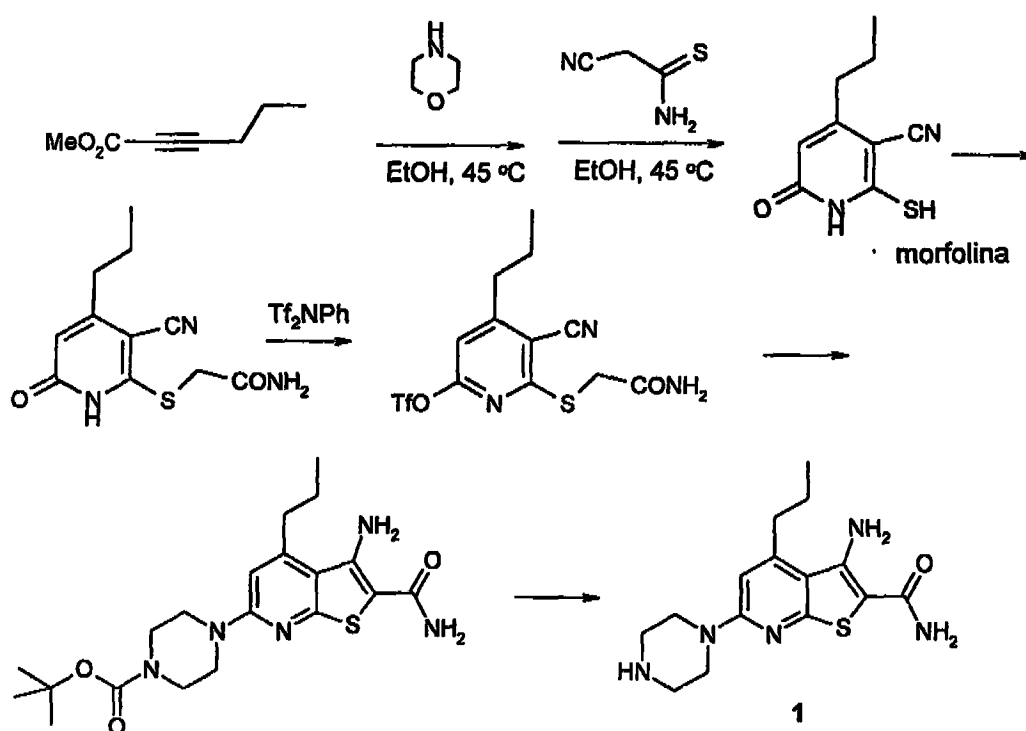
alfa,beta-insaturada. El tratamiento de XXIV con 2-cianotioacetamida en presencia de una base adecuada como t-butoxido de sodio proporciona IV. Este se convierte en I como se describió en el Esquema I.

Esquema VIII



EJEMPLOS SINTÉTICOS

Ejemplo 1: Síntesis de 3-amino-6-piperazin-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una solución de 2-hexinoato de metilo (15 g, 0,119 moles) en EtOH (40 ml) se añadió morfolina (10,5 g, 0,120 moles) gota a gota a temperatura ambiente. La solución se calentó seguidamente a 45°C durante 4 h bajo nitrógeno. Seguidamente se añadió NCFH₂C(S)NH₂ sólido (12,1 g, 0,120 moles) en pequeñas porciones. Después de agitar a 45°C durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado amarillo se recogió por filtración, proporcionando 10,9 g de la mercaptopiridona deseada en forma de un complejo con 1 molécula de morfolina.

Una mezcla de la mercaptopiridona anterior (5,25 g, 18,68 mmoles), 2-bromoacetamida (2,58 g, 18,68 mmol) y K₂CO₃ (2,58 g, 18,68 mmol) en DMF seca (50 ml) se calentó bajo Ar a 70°C durante 4 h. La mezcla se enfrió seguidamente a 0°C y se acidificó a pH ~ 2 con HCl 6 N (~ 3 ml). La mezcla se mantuvo a 0°C durante 2 h y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. El producto se lavó con agua fría para proporcionar 5,5 g de la mercaptoacetamida deseada.

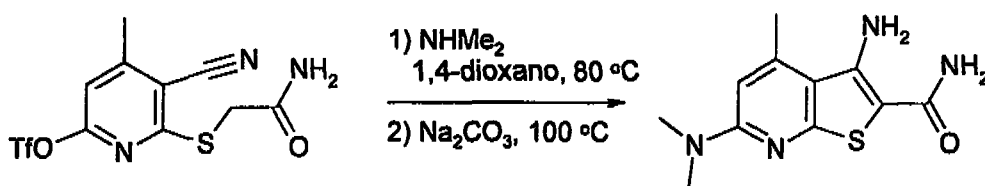
A una mezcla de la mercaptoacetamida anterior (4,15 g, 16,54 mmol) y iPr₂NEt (4,6 ml, 32,82 mmol) en dioxano seco (40 ml) se añadió en pequeñas porciones N-feniltrifluorometano-sulfonimida (5,91 g, 16,54 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 16 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50-80% de EtOAc-hexano (gradiente) para proporcionar 4,7 g de la 2-(3-ciano-4-n-propil-6-trifluorometanosulfonilpiridin-2-ilmercapto)acetamida deseada.

A una solución de 600 mg (1,57 mmol) de la acetamida anterior se añadieron 542,4 mg (2,86 mmol) de 1-Boc-piperazina y 379,8 microlitros (2,72 mmol) de trietilamina.

La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100°C. Seguidamente se añadió una solución 2 M (4 ml) de carbonato de sodio. La agitación se continuó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó seguidamente con EtOAc, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se cromatografió (TLC preparativa sobre gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH/diclorometano, $r_f = 0,75$) para proporcionar 408,4 mg (62,2%) del intermedio de N-Boc-piperazina deseado.

A una suspensión de 408,4 mg (0,97 mmol) del intermedio de N-Boc anterior en 9 ml de EtOAc se añadieron 6 ml de una solución 6 M de HCl en MeOH. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó seguidamente a vacío, el residuo se puso en suspensión en diclorometano, se agitó durante 10 minutos y se filtró. El producto se lavó con cloruro de metileno dos veces. El sólido se secó a vacío para proporcionar 295 mg del compuesto del título.

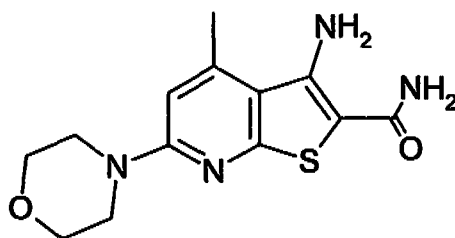
Ejemplo 2: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-dimetilamino-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



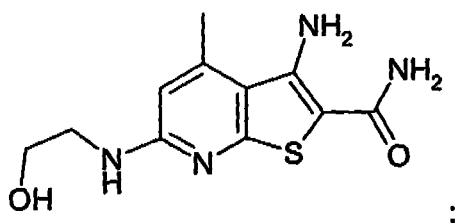
Se mezclaron 2-(3-ciano-4-metil-6-trifluorometano-sulfonilpiridin-2-ilmercapto)acetamida (30,0 mg, 0,08 mmol) (preparado como se describió en el Ejemplo 1 para el análogo de n-propilo pero usando 2-butinoato de metilo) y dimetilamina (170,0 microlitros, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) en un tubo a presión y se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadió carbonato de sodio acuoso (520 μ l, 1,04 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 6 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 23,0 mg del producto en bruto. Este se purificó por medio de cromatografía de sílice rápida automatizada (columna de gel de sílice de 4 g, 30-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 9,0 mg (0,02 mmol, 45% de rendimiento) del compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon también usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 y la amina apropiada:

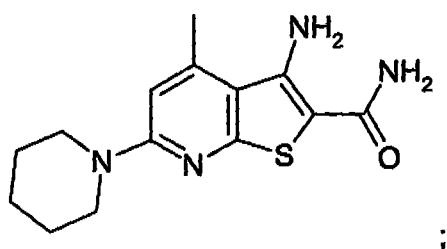
Amida de ácido 3-amino-4-metil-6-morfolin-4-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



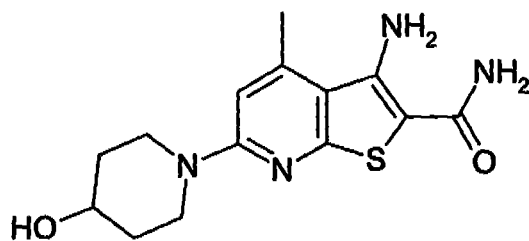
Amida de ácido 3-amino-6-(2-hidroxi-etilamino)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



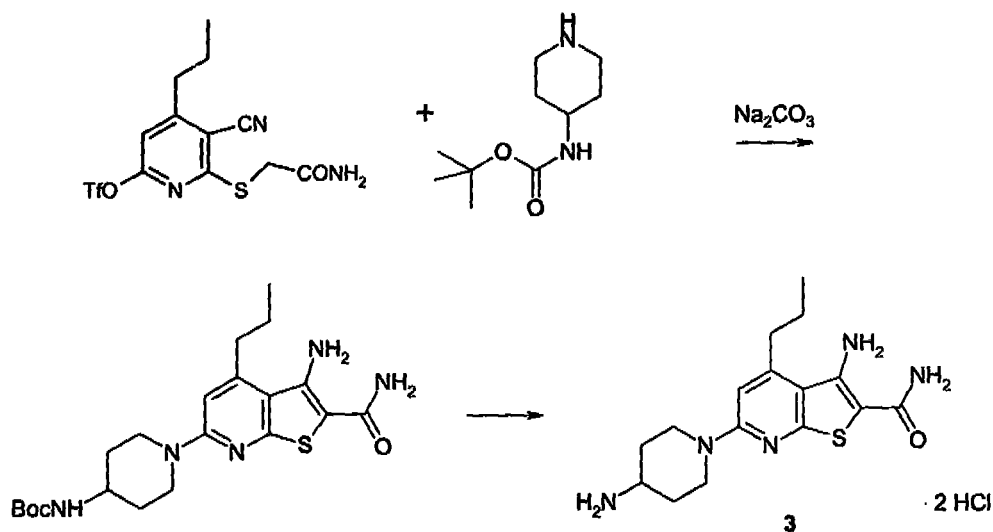
Amida de ácido 3-amino-4-metil-6-piperidin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Ejemplo 3: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



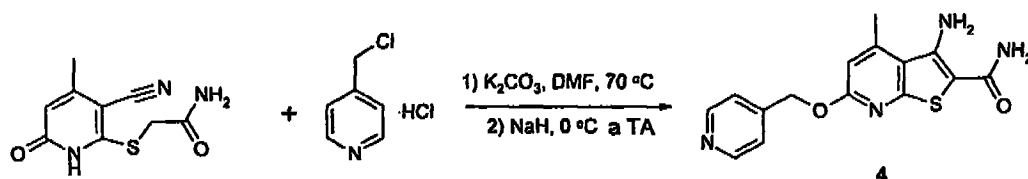
463
464

Se disolvieron 400 mg (1,04 mmol) de intermedio de piridina-triflato (véase el Ejemplo 1) en 1,4-dioxano (10 ml) y se colocaron en un tubo seco a presión con una barra agitadora magnética y bajo atmósfera de Ar. Se añadió 4-N-Boc-aminopiperidina (640 mg, 3,13 mmol) y el tubo se selló. La reacción se agitó mientras se calentaba a 80°C durante 35 minutos. Una TLC indicó la desaparición completa del triflato de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 2,0 M de carbonato de sodio (4,0 ml, 8,00 mmol). La reacción se calentó a 100°C, se agitó durante 20 h y después de esto se enfrió a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetona/MeOH (aproximadamente 50:50). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El material fue pre-absorbido en tierra de diatomeas y se purificó primero a través de cromatografía de gel de sílice rápida automatizada (columna de 10 g de gel de sílice, gradiente de 30-70% de EtOAc/hexanos con barrido de EtOAc) para proporcionar 274 mg de producto ligeramente en bruto. Este se purificó adicionalmente a través de cromatografía rápida regular sobre gel de sílice (columna de 30 mm de diámetro por 10,16 cm de altura) eluyendo con un gradiente por etapas de 33%-50% de EtOAc/hexanos, seguidamente un barrido con EtOAc, para proporcionar 249,3 mg (55% de rendimiento) de éster terc-butilico de ácido 3-amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il]-piperidin-4-il]-carbámico.

Se pusieron en suspensión 249,3 mg (0,57 mmol) del compuesto anterior en 10,0 ml de EtOAc. El material se disolvió completamente mediante la adición de metanol (2,0 ml) y diclorometano (2,0 ml). A esto se añadieron 5,0 ml (30,0 mmol) de una solución 6 M de ácido clorhídrico en metanol. Esta mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente mientras un sólido amarillo se separó lentamente por precipitación de la solución. Una TLC mostró la desaparición completa del material de partida, por lo que la reacción se concentró a vacío. El residuo se separó por lavado de las paredes del matraz con una pequeña cantidad de metanol y seguidamente se trituró con acetato de etilo. El sólido amarillo se recogió por medio de filtración con succión y se lavó sucesivamente con acetato de etilo, diclorometano y acetona. El sólido se secó a vacío para proporcionar 191,4 mg del compuesto del título (83% de rendimiento).

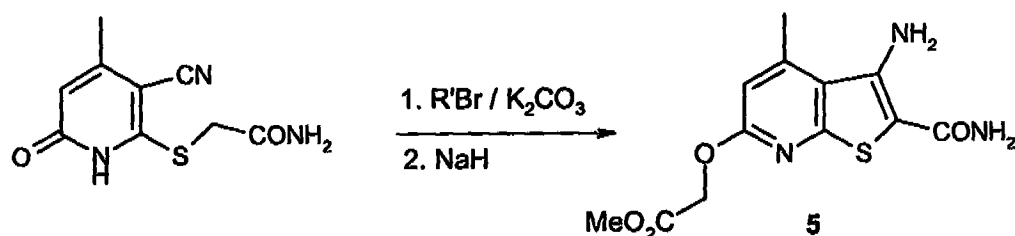
Ejemplo 4: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-metil-6-(piridin-4-ilmetoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se combinó hidrocloreuro de 4-clorometilpiridina (57,0 mg, 0,34 mmol) con 50mg de intermedio de 4-metil-mercaptopiridona (preparado de forma análoga al Ejemplo 1) (0,22 mmol) y carbonato de potasio (95,0 mg, 0,68 mmol) en DMF (1,0 ml) en un tubo a presión secado a la llama) bajo Ar. El tubo se selló y se calentó a 70°C durante 45 minutos. Una

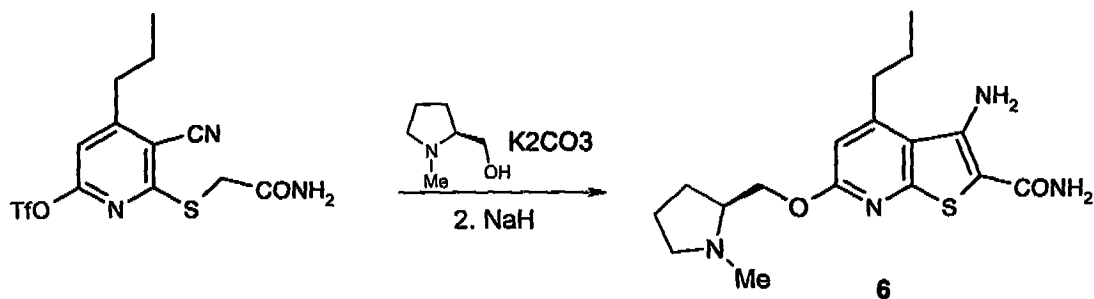
TLC mostró la desaparición completa del material de partida y la formación de una nueva mancha. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (9,0 mg, 0,23 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se enfrió en un baño con hielo y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado). La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 65,8 mg del producto en bruto que se purificó por medio de sílice rápida automatizada para proporcionar 41,8 mg (0,13 mmol, 59% de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 5: Síntesis de éster metílico de ácido 3-amino-2-carbamoyl-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético



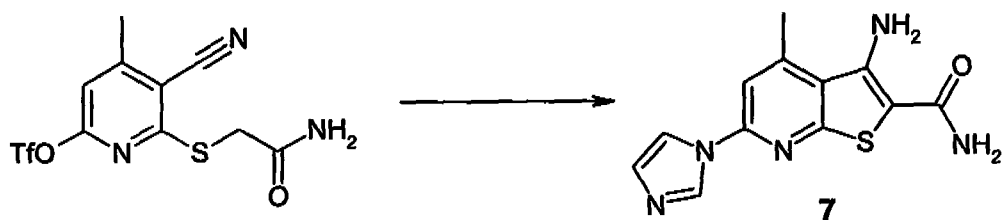
A una mezcla del intermedio de 4-metil-mercaptopiridona (preparado de forma análoga al Ejemplo 1) (62 mg) y K_2CO_3 (70 mg) en DMF (1 ml) se añadió bromoacetato de metilo (50 ml). La mezcla se calentó bajo Ar a 70°C durante 2 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se trató con NaH (60%, 10 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió seguidamente en una mezcla de hielo- NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó con Na SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa, proporcionando 5 mg del compuesto del título (sólido blanco).

Ejemplo 6: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



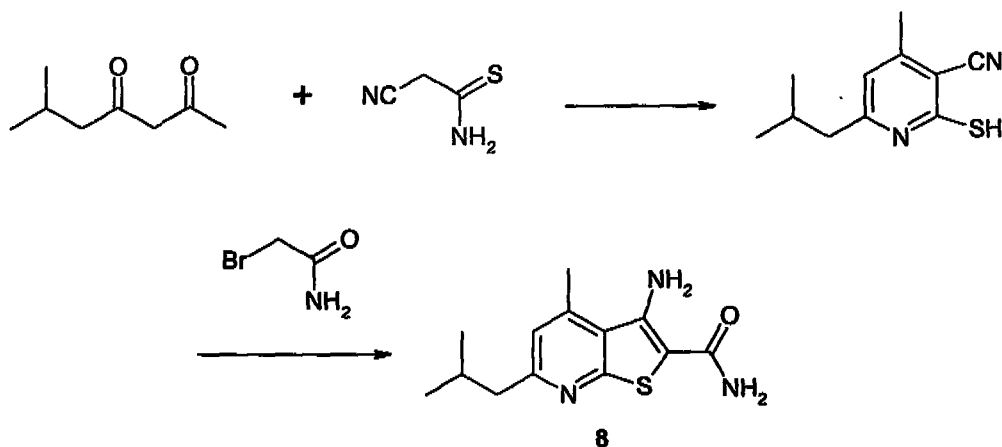
Una mezcla de intermedio de piridina-triflato (véase el Ejemplo 1) (10 mg) y N-metil-L-prolinol (40 mg) en dioxano se calentó bajo Ar a 90°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Na_2CO_3 (2 M, 0,2 ml). La mezcla se calentó a 100°C bajo Ar durante 10 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice preparativa para proporcionar 6 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 7: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-imidazol-1-il-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una solución de 20 mg (0,067 mmol) de intermedio de triflato de 4-metilpiridina de partida (véase el Ejemplo 2) en 1,2 ml de 1,4-dioxano se añadieron 9,2 mg de imidazol. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80°C. Después de ese tiempo se añadieron 0,5 ml de solución 2 M de carbonato de sodio. La agitación se continuó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió seguidamente a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se cromatografió (TLC preparativa sobre gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH/cloruro de metileno, $r_f = 0,56$) para proporcionar 3,7 mg de producto, que se purificó adicionalmente por HPLC (fase inversa-sistema disolvente:isocrático 60% de agua/acetonitrilo) proporcionando 2,7 mg (14,7%) del compuesto del título.

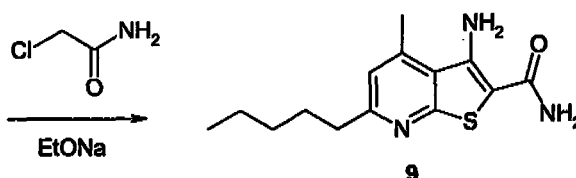
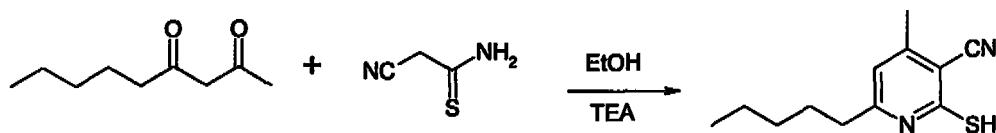
Ejemplo 8: Síntesis de 3-amino-6-isobutil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una solución agitada de cianotioacetamida (2,20 g, 22 mmol) y 6-metil-2,4-heptanodiona (3,12 g, 22 mmol) en EtOAc anhidro (40 ml) se añadió trietilamina (0,4 ml) y la reacción se calentó a 50°C durante 1 h antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente. Una filtración y lavado de los precipitados con EtOH proporcionó 6-isobutil-2-mercapto-4-metilnicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo (2,8 g, 61%).

Una mezcla del nitrilo anterior (1,00 g, 4,85 mmol), bromoacetamida (0,67 g, 4,85 mmol) y etóxido de sodio (0,68 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 70°C durante 1 h antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, se filtró y los precipitados se lavaron con EtOH proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 39%).

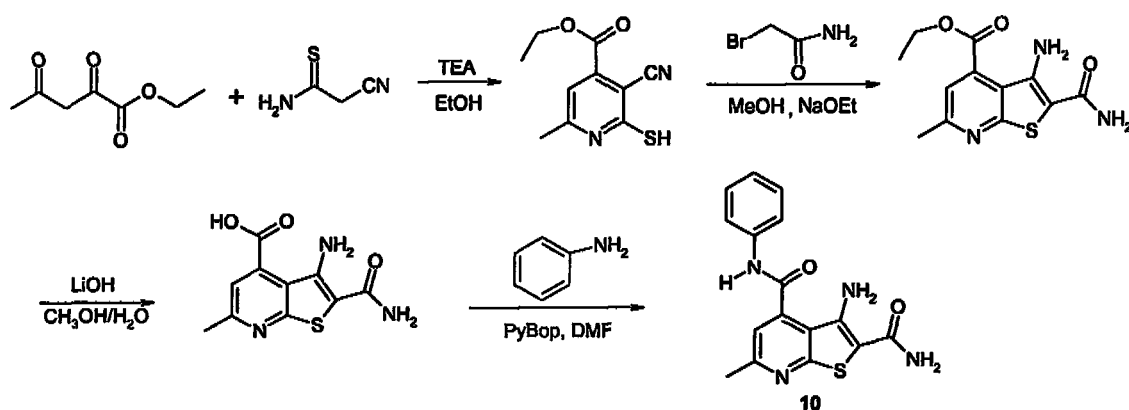
Ejemplo 9: Síntesis de 3-amino-4-metil-6-pentil-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico



A una solución agitada de 2-cianotioacetamida (1,4 g, 14 mmol) y 2,4-nonanodiona (2,0 g, 13 mmol) en EtOH anhidro (40 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml) y la reacción se calentó a 50°C durante 1 h y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una filtración y lavado de los precipitados con EtOH proporcionó 6-pentil-2-mercapto-4-metil-nicotinotrilo en forma de un sólido amarillo (1,84 g, 62,1%).

Una mezcla del nicotinotrilo anterior (1,84 g, 6,7 mmol), 2-cloroacetamida (0,63 g, 6,7 mmol) y etóxido de sodio (0,91 g, 13,4 mmol) en MeOH (35 ml) se calentó a 75°C durante 2 h y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Una filtración y lavado de los precipitados con EtOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (1,31 g, 71,2 %).

Ejemplo 10: Síntesis de 2-amida-4-fenilamida de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-2,4-dicarboxílico

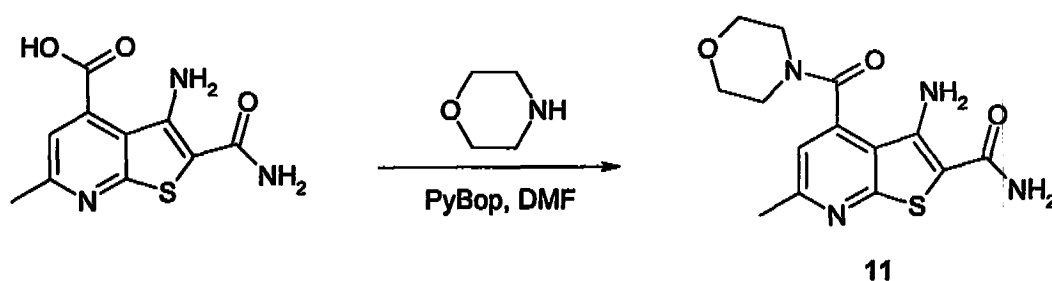


A una solución agitada de 2-cianotioacetamida (3,52 g, 35 mmol) y 2,4-dioxovalerato de etilo (5,0 g, 32 mmol) en EtOH anhidro (75 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,5 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Una filtración y lavado de los precipitados con EtOH proporcionó éster etílico de ácido 3-ciano-2-mercapto-6-metil-isonicotínico en forma de un sólido amarillo (4,54 g, 64,5%). Una mezcla de este éster (3,54 g, 16 mmol), bromoacetamida (2,15 g, 16 mmol) y etóxido de sodio (2,18 g, 32 mmol) en MeOH se calentó a reflujo durante una noche. Seguidamente se

dejó enfriar a temperatura ambiente. Una filtración y lavado de los precipitados con EtOH proporcionó éster etílico de ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico en forma de uns ólido (0,94 g, 21,1%).

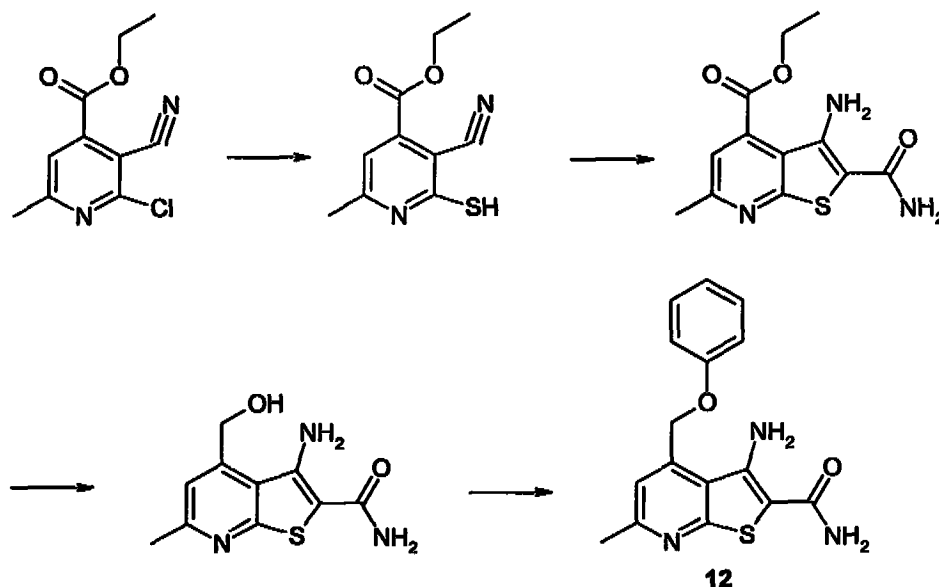
Una mezcla del éster anterior (0,94 g, 3,4 mmol) e hidróxido de litio (0,11 g, 4,7 mmol) en MeOH/H₂O (100 ml, MeOH:H₂O = 3:1) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl 2 M y se concentró a vacío para proporcionar ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridino-2-carboxílico en forma de uns ólido color naranja (0,78 g, 63,2%). Una mezcla de este ácido (0,3 g, 1,2 mmol), anilina (0,56 g, 6,0 mmol) y PyBop (0,63 g, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó seguidamente con agua, se filtró y el sólido resultante se lavó con EtOH proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (0,27 g, 73,6%).

Ejemplo 11: Amida de ácido 3-amino-6-metil-4-(morfolin-4-carbonil)-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico



Una mezcla de ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico a (véase el Ejemplo 10) (0,5 g, 2,0 mmol), morfolina (0,87 g, 10 mmol) y PyBop (0,88 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). Una concentración de la fase orgánica proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido color naranja (0,45 g, 70,3%).

Ejemplo 12: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-metil-4-fenoximetil-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico



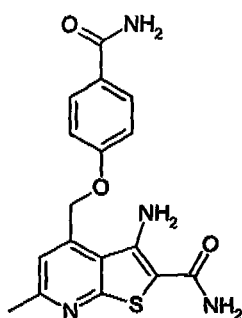
Se añadió tiourea (339 mg, 4,46 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 2-cloro-3-ciano-6-metil-isonicotínico (500 mg, 2,23 mmol) en EtOH (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió (la cristalización comenzó tras enfriar) a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración a vacío proporcionando éster etílico de ácido 3-ciano-2-mercapto-6-metil-isonicotínico (250 mg, 50%) en forma de un sólido color amarillo-naranja.

Se añadió NaH (39 mg, 0,95 mmol) a una solución del éster anterior (210 mg, 0,95 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos se añadieron α -bromoacetamida (134 mg, 0,97 mmol) y $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (10 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se añadió NaH (39 mg, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h adicional. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un sólido color naranja. El residuo en bruto se recrystalizó en MeOH proporcionando éster etílico de ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico (160 mg, 60%), p.f. 205-208°C.

Se añadió LiBH_4 (62 mg, 2,04 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-4-carboxílico (205 mg, 0,73 mmol) en 10:1 de THF:MeOH (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla se tamponó a pH ~ 7, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con H_2O , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se trituró con 50% de EtOAc/hexano proporcionando amida de ácido 3-amino-4-hidroximetil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (123 mg, 71%) en forma de un sólido amarillo, p.f. >210°C.

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (14 mg, 0,069 mmol) a una solución de amida de ácido 3-amino-4-hidroximetil-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (15 mg, 0,063 mmol), fenol (6 mg, 0,069 mmol) y Ph_3P (18 mg, 0,069 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se fraccionó por TLC preparativa (10% de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto del título (12 mg, 61%) en forma de un sólido color naranja, p.f. 194-196°C.

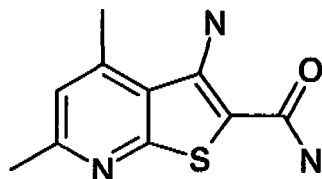
Ejemplo 13: Síntesis de amida de ácido amino-4-(4-carbamoil-fenoximetil)-6-metil-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico



469
470

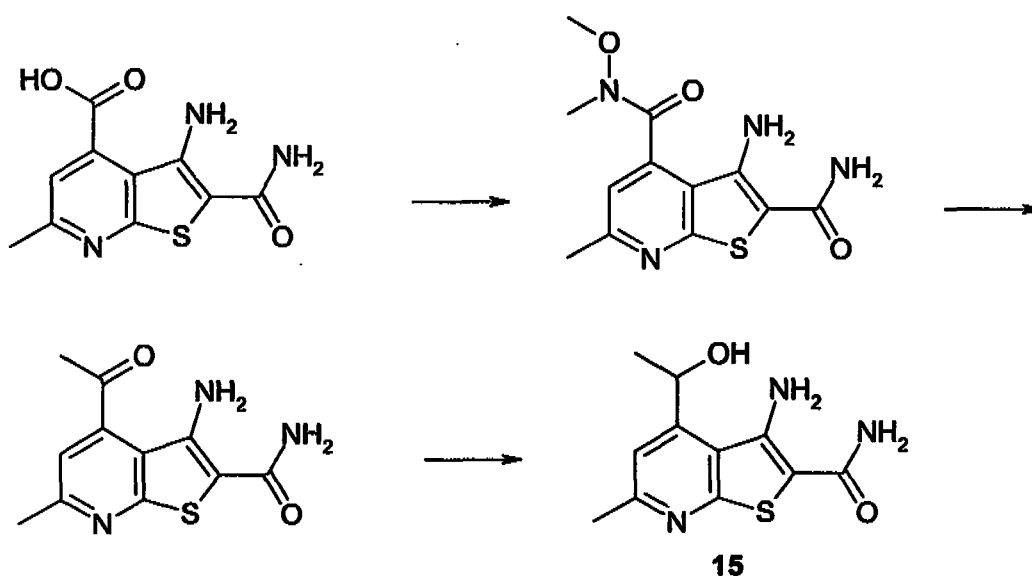
Se añadió DIAD (23 mg, 0,116 mmol) a una solución de amida de ácido 3-amino-4-hidroximetil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (véase el Ejemplo 12) (25 mg, 0,105 mmol), 4-hidroxibenzamida (15 mg, 0,116 mmol) y Ph_3P (30 mg, 0,116 mmol) en THF (2,5 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se trituró con 2:1 de EtOAc:MeOH proporcionando el compuesto del título (7 mg, 19%) en forma de un sólido color naranja, p.f. >250°C.

Ejemplo 14: Síntesis de amida de ácido 3-Amino-4,6-dimetil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se añadió α -bromoacetamida (388 mg, 2,81 mmol) a una solución de 2-mercapto-4,6-dimetil-nicotinonitrilo (420 mg, 2,56 mmol) en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente. Esto estuvo seguido de la adición de metóxido de sodio (1,76 ml, 25% de NaOMe en MeOH, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. El calentamiento a reflujo se continuó durante una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El producto se secó durante una noche proporcionando 450 mg (80%) del compuesto del título, p.f. 238-40°C.

Ejemplo 15: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(1-hidroxi-etil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



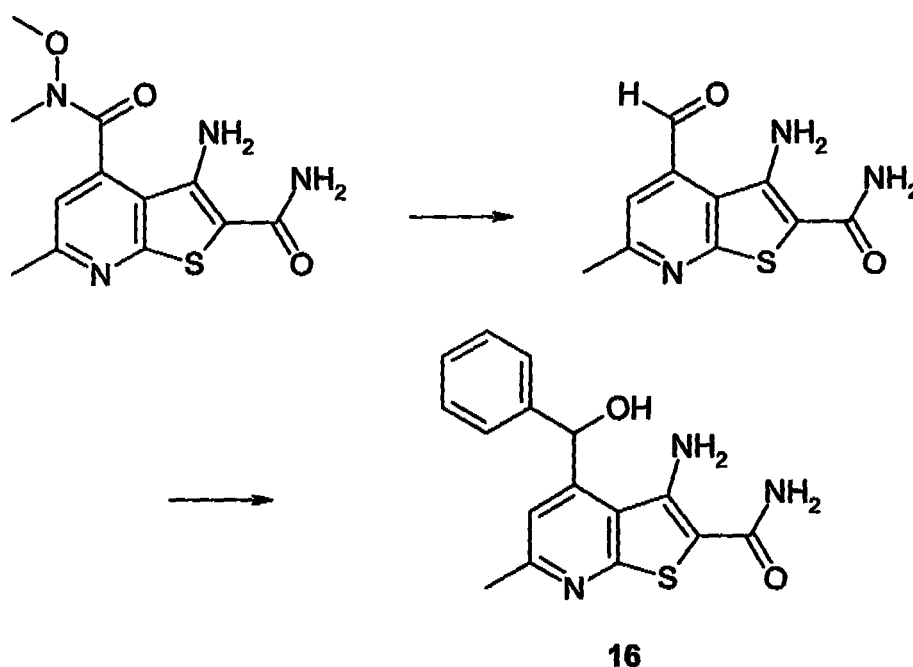
A una solución de 0,80 g de ácido 3-amino-2-carbamoil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-4-carboxílico y 0,37 g de hidroxloruro de N,O-dimetilhidroxilamina en DMF se añadieron 1,8 ml de diisopropiletilamina y 1,23 g de tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso, se extrajo 4 veces con EtOAc, se lavó 4

veces con agua y Na_2CO_3 acuoso, se secó y se concentró a vacío hasta 0,74 g. La fase acuosa se volvió a extraer 4 veces con n-butanol, se lavó con Na_2CO_3 acuoso, se concentró a vacío y se sometió 3 veces a destilación azeotrópica con tolueno para conseguir 0,71 g más de producto. La fase acuosa se hizo básica con Na_2CO_3 , se volvió a extraer 4 veces con n-butanol, se lavó con agua, se concentró a vacío y se sometió 3 veces a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un tercer cultivo de 0,52 g. Los tres cultivos se combinaron y se sometieron a cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con 5% de $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ para proporcionar 0,62 g de 2-amida-4-(metoxi-metil-amida) de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico en forma de un sólido amarillo.

A 100 mg de 2-amida-4-(metoxi-metil-amida) de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico en 3 ml de THF seco en un baño de hielo se añadieron 0,68 ml de bromuro de metil-magnesio 3 M y la reacción se agitó 1 h en el baño enfriado y a temperatura ambiente durante una noche bajo argón. Se añadió NH_4Cl acuoso y el producto se extrajo 4 veces con EtOAc, se secó y se concentró a vacío. Una purificación en una placa de preparación de gel de sílice de 2 mm en 5% de $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ proporcionó 12,2 mg de amida de ácido 4-acetil-3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

Se añadió la punta de una espátula de NaBH_4 a una solución de 9,9 mg de amida de ácido 4-acetil-3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico en 1 ml de MeOH. Después de 0,5 h, la reacción se concentró a vacío, se inactivó con NH_4Cl acuoso, se extrajo 4 veces con EtOAc, se concentró a vacío, se disolvió en $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, se filtró, se concentró y se secó a vacío a 60°C para proporcionar 8,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido color beige.

Ejemplo 16: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(hidroxi-fenil-metil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

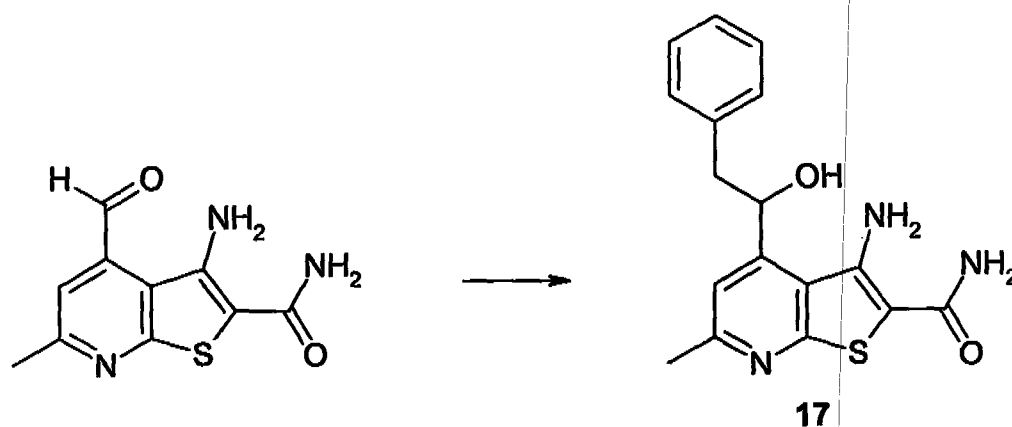


471
472

Se añadió LiAlH_4 (0,31 g) a una suspensión de 0,60 g de 2-amida-4-(metoxi-metil-amida) de ácido 3-amino-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico (véase el Ejemplo 15) en 15 ml de THF seco a -10°C y se agitó 1 h bajo Ar. Se añadió lentamente NH_4Cl acuoso y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con H_2O y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo 3 veces más con EtOAc y las partes orgánicas combinadas se concentraron a vacío hasta dar una resina que se sometió a cromatografía rápida eluyendo con 30% de acetona-éter de petróleo para proporcionar 163 mg de amida de ácido 3-amino-4-formil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico en forma de una resina oscura.

A una suspensión de 314 mg de CeCl_3 en 3 ml de THF seco a -78°C se añadieron 0,425 ml de bromuro de fenilmagnesio 3 M y la reacción se agitó 1,5 h bajo Ar. Seguidamente se añadió amida de ácido 3-amino-4-formil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico y la reacción se agitó 5 h en frío y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió NH_4Cl acuoso y la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con EtOAc, y la fase acuosa se separó y se extrajo 3 veces más con EtOAc. Las partes orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío, y el producto se purificó en una placa preparativa desarrollada con 5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La impureza del material de partida se separó disolviendo el producto en EtOAc con una traza de MeOH y lavando 3 veces con NaHSO_3 acuoso. Las partes orgánicas se secaron, se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío a 60°C para proporcionar 8,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

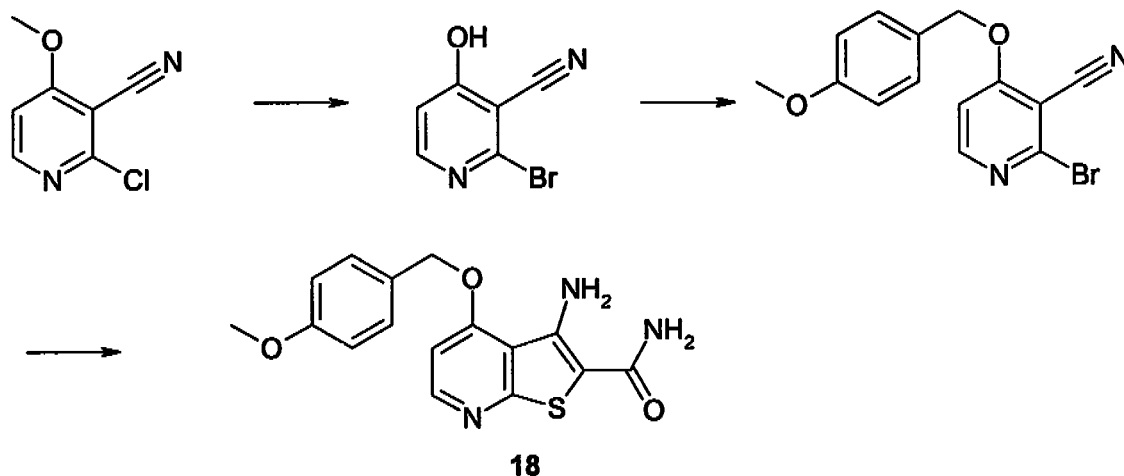
Ejemplo 17: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una suspensión de 344 mg de CeCl_3 en 3 ml de THF seco a -78°C se añadieron 0,70 ml de cloruro de bencilmagnesio 2 M y la reacción se agitó 1,5 h bajo Ar. Seguidamente se añadieron 41 mg de amida de ácido 3-amino-4-formil-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (véase el Ejemplo 16) y la reacción se agitó 3,5 h en frío y seguidamente se dejó calentar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió NH_4Cl acuoso y la reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con EtOAc, y la fase acuosa se separó y se extrajo 3 veces más con EtOAc. Las partes orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a vacío y se volvieron a disolver en EtOAc con una traza de

MeOH y se lavaron 3 veces con NaHSO_3 acuoso. Esto se secó, se concentró a vacío y el producto se purificó en una placa preparatoria desarrollada con $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$. El producto se volvió a disolver en $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, se filtró, se concentró y se secó a vacío a 60°C proporcionando 16,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido color naranja.

Ejemplo 18: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(4-metoxi-benciloxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se puso en suspensión 2-cloro-4-metoxi-nicotinonitrilo (M. Mittelbach *et al.*, Arch.Pharm.(Weinheim Ger.); 1985, GE, 318, 6, 481-486) (6,92 g) en 70 ml de HBr al 30% en ácido acético en un recipiente a presión y se calentó con agitación a 100°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando bien con H_2O y se secó a vacío durante una noche a 50°C proporcionando 4,85 g de 2-bromo-4-hidroxinicotinonitrilo en forma de un sólido blanco. Una RMN protónica (DMSO) indicó que el producto era una mezcla de 69% de compuesto de bromo con 31% de análogo de cloro de partida.

A una solución de 5,85 g de la mezcla anterior en 30 ml de DMF seca se añadieron 1,52 g de NaH al 60% en aceite mineral por partes y la reacción marrón se agitó 15 minutos a temperatura ambiente bajo Ar. Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (5,16 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 2,5 h y seguidamente se inactivó con NH_4Cl acuoso. Una extracción en EtOAc, seguida de lavado con H_2O proporcionó la precipitación de un producto secundario sólido blanco en un embudo separador que se separó por filtración. El filtrado se secó y se eliminó hasta dar 9,4 g de un semisólido que se trituró en CH_2Cl_2 y se filtró para proporcionar 730 mg de más producto secundario. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía rápida sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 , proporcionando 4,80 g de un sólido céreo blanco. Una RMN protónica (DMSO) indicó que el producto era una mezcla 2:1 de 2-bromo-4-(4-metoxi-benciloxi)-nicotinonitrilo con su análogo de 2-cloro.

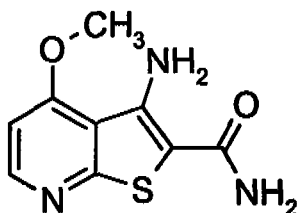
Una solución de mercaptoacetamida de MeOH (6,80 ml) se concentró a vacío proporcionando 928 mg y 2,75 g de la mezcla 2:1 anterior y se añadió y disolvió en 14 ml de DMF bajo una purga de N_2 . Se añadió una suspensión de NaH al 60% en aceite

473
474

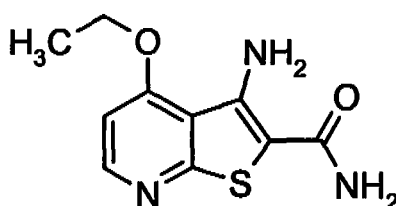
mineral (723 mg) y se agitó a 60°C durante una noche bajo Ar. Se añadió NH₄Cl acuoso y el producto se filtró, se lavó con H₂O y se secó a vacío a 50°C proporcionando 1,97 g de producto en bruto que se recrystalizó en MeOH para proporcionar 1,25 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de la manera anteriormente descrita a partir de 2-bromo-4-hidroxi-nicotinonitrilo y el halauro de alquilo apropiado. En el caso de los alquil-éteres, se usó bromuro o yoduro de alquilo. En el caso de bencil-éteres se usó cloruro o bromuro de bencilo.

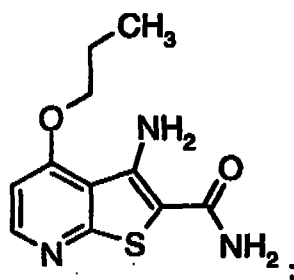
Amida de ácido 3-amino-4-metoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



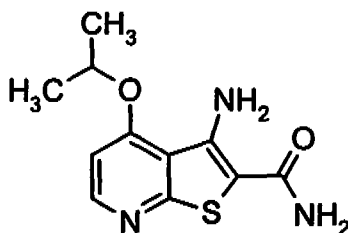
Amida de ácido 3-amino-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



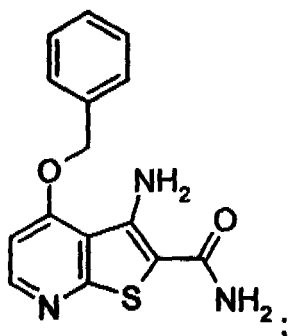
Amida de ácido 4-amino-4-propoxi-tieno[2,3-b]piridino-2-carboxílico;



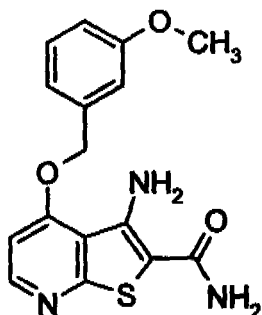
Amida de ácido 3-amino-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridino-2-carboxílico



Amida de ácido 3-amino-4-benciloxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

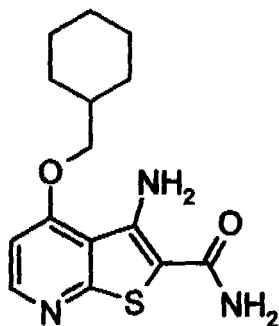


Amida de ácido 3-Amino-4-(3-metoxibenciloxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

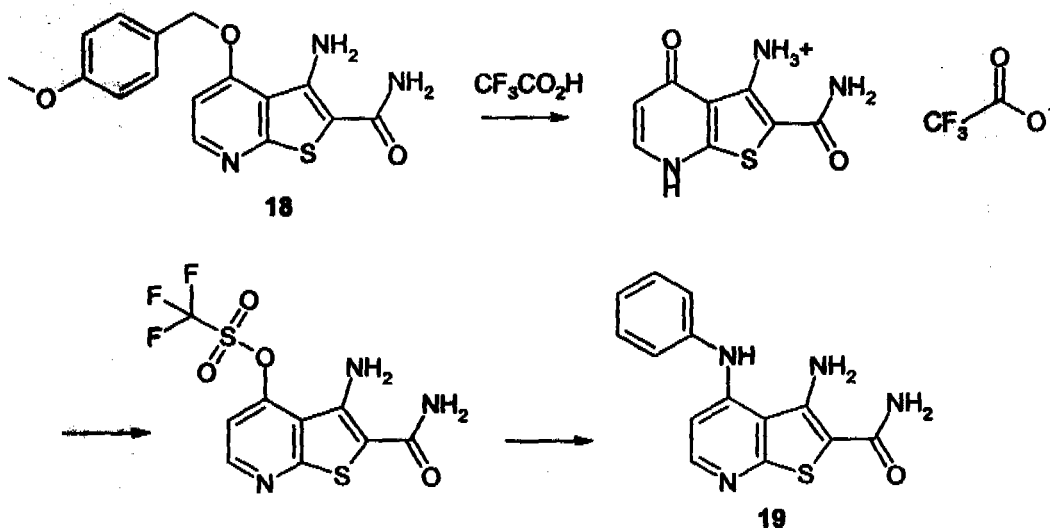


5

Amida de ácido 3-amino-4-(ciclohexilmetoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.



Ejemplo 19: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-fenilamino-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



10

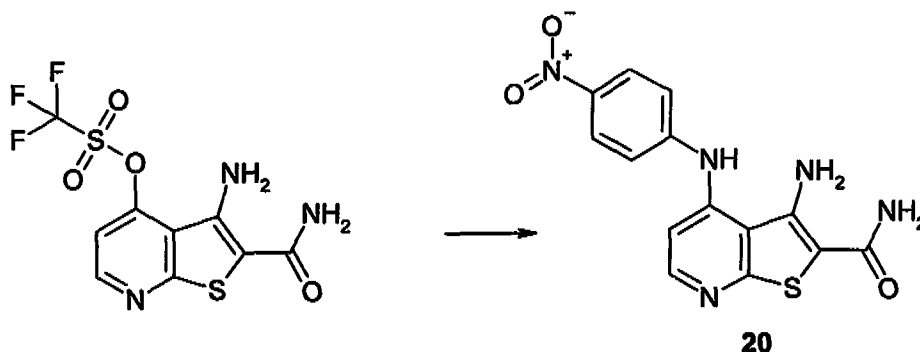
Una solución de 2,43 g de amida de ácido 3-amino-4-(4-metoxibenciloxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 18) se agitó 6 h en 20 ml de ácido trifluoroacético con un tubo de secado. La reacción se concentró a vacío y seguidamente se evaporó

conjuntamente 3 veces con tolueno y 2 veces con CH_2Cl_2 para proporcionar una resina amarilla. Esta se trituró en EtOAc y se filtró para proporcionar 1,88 g de sal de ácido trifluoroacético de amida de ácido 3-amino-4-oxo-4,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo.

Una mezcla de 1,0 g de sal de ácido trifluoroacético de amida de ácido 3-amino-4-oxo-4,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico y 2,76 g de N-feniltrifluorometanosulfonimida y 1,35 ml de diisopropiletilamina se agitó en 10 ml de dioxano a temperatura ambiente bajo Ar durante una noche. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H_2O , dos veces con NH_4Cl acuoso y una vez con Na_2CO_3 acuoso. La solución de EtOAc se secó y se concentró a vacío hasta dar 3,63 g de un sólido amarillo. Una cromatografía rápida, eluyendo con acetona-éter de petróleo, proporcionó 1,05 g de éster 3-amino-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridino-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en forma de un sólido amarillo.

Una solución de 20 mg de éster 3-amino-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridino-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico y 27 microlitros de anilina en 1 ml de THF se calentó a 55°C durante una noche bajo Ar. La reacción se aplicó a una placa preparativa de gel de sílice de 2 mm que se desarrolló dos veces con 5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La banda se eluyó con 5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para proporcionar 18 mg. Estos se disolvieron en 5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío a 60°C durante una noche para proporcionar 10,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo-verde.

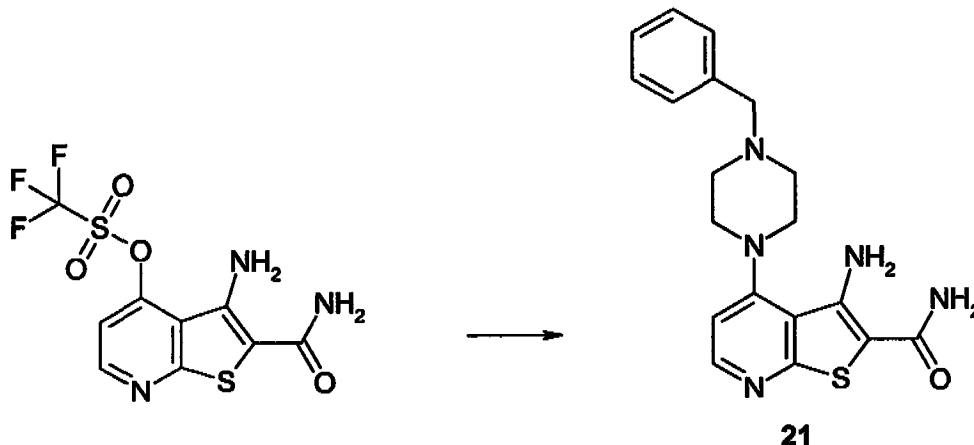
Ejemplo 20: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(4-nitro-fenilamino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Una solución de 20 mg de éster 3-amino-4-carbamoil-tieno[2,3-b]piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (véase el Ejemplo 19) y 40,5 mg de 4-nitroanilina en 1 ml de dioxano seco se calentó a 95°C durante una noche bajo N_2 . La reacción se concentró y se aplicó a una placa preparativa de gel de sílice de 2 mm que se desarrolló dos veces con 7,5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La banda se eluyó con 20% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, se concentró a vacío, se volvió a disolver en 5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, se filtró, se concentró y se secó a vacío a 60°C durante una noche para proporcionar 2,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido color naranja.

476
477

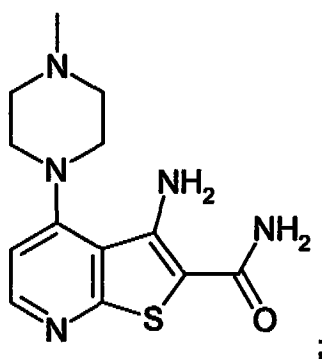
Ejemplo 21: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Una mezcla de 20 mg de éster 3-amino-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-ílico de ácido trifluorometanosulfónico y 50 microlitros de N-bencilpiperazina en 1 ml de dioxano seco se purgó con N₂ y se tapó y dejó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó cuatro veces con agua, se secó y se concentró hasta sequedad a vacío. El producto se purificó en una placa preparativa de gel de sílice de 2 mm, desarrollando y eluyendo la banda con mezclas de MeOH-CH₂Cl₂ y concentrando seguidamente hasta sequedad. El producto se volvió a disolver en 5-10% de MeOH-CH₂Cl₂, se filtró para separar gel de sílice, se concentró y se secó a vacío a 60°C durante una noche para proporcionar 7,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido color beige.

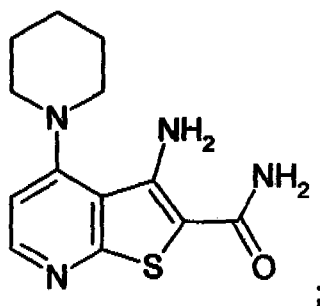
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento descrito en el ejemplo anterior. Si la amina secundaria intermedia era un sólido, se usaron 50 equivalentes molares en lugar de 50 microlitros. En algunos casos, si el producto se creía que tenía una solubilidad apreciable en agua, la mezcla de reacción se concentró sin extracción y el residuo se purificó por TLC preparativa como anteriormente. Se apreciaron otras ligeras modificaciones para compuestos particulares.

Amida de ácido 3-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



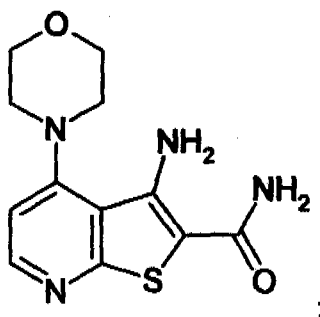
477
478

Amida de ácido 3-amino-4-piperidin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

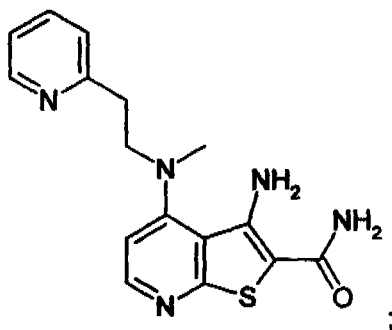


5

Amida de ácido 3-amino-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

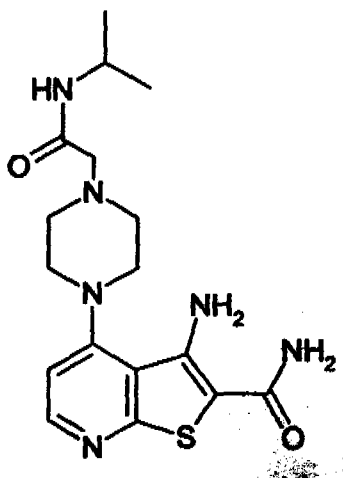


Amida de ácido 3-amino-4-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-amino]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

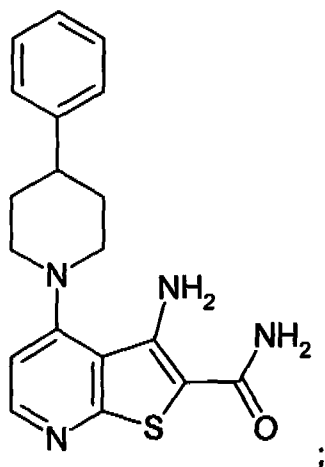


10

Amida de ácido 3-amino-4-[4-(isopropilcarbamoil-metil)-piperazin-1-il]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

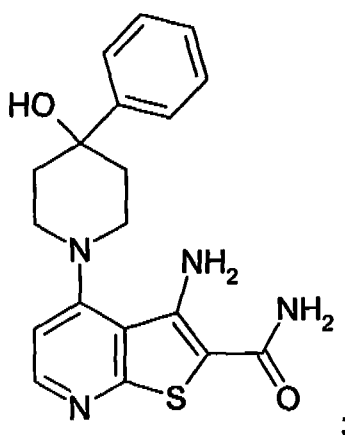


Amida de ácido 3-amino-4-(4-fenil-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

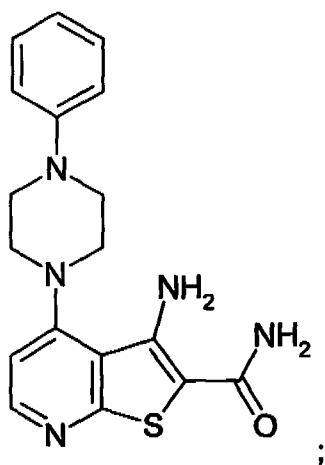


5

Amida de ácido 3-amino-4-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



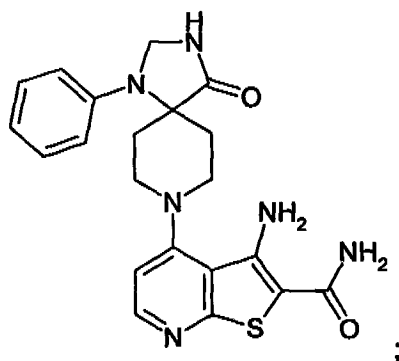
Amida de ácido 3-Amino-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



10

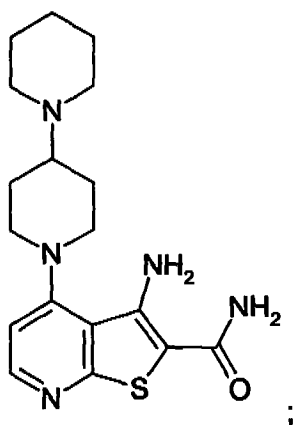
15

Amida de ácido 3-amino-4-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-8-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

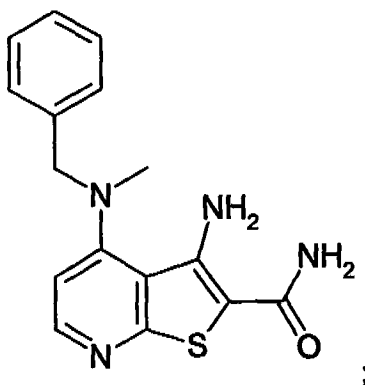


5

Amida de ácido 3-amino-4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

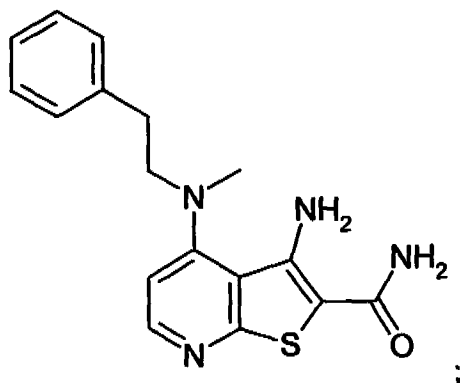


Amida de ácido 3-amino-4-(bencil-metil-amino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

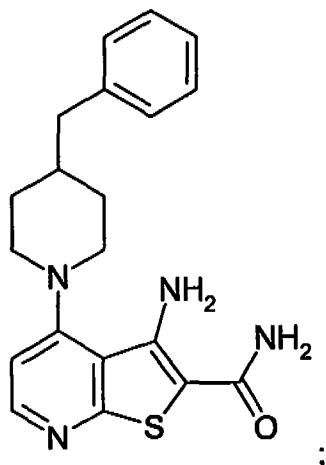


10

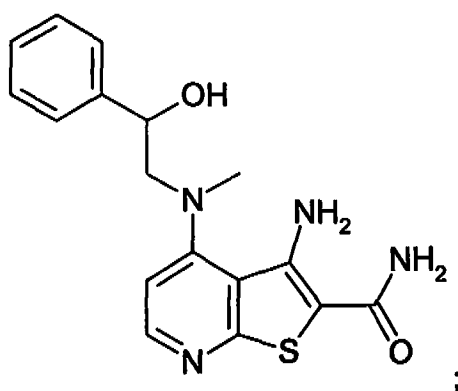
Amida de ácido 3-amino-4-(metil-fenetil-amino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



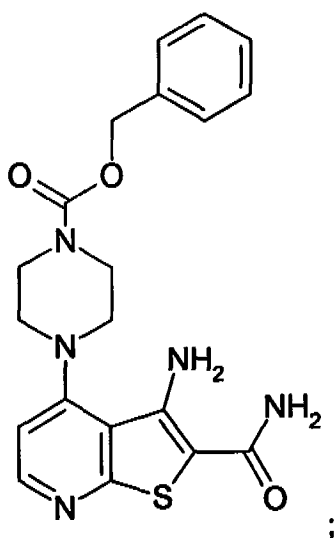
Amida de ácido 3-amino-4-(4-bencil-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Amida de ácido 3-amino-4-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

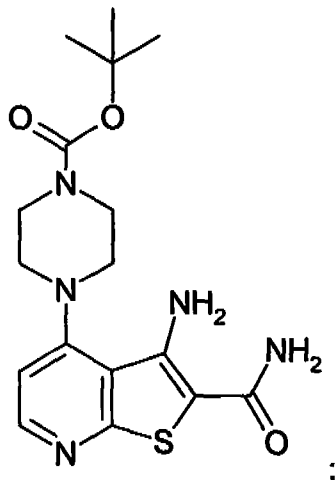


Éster becílico de ácido 4-(3-amino-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico

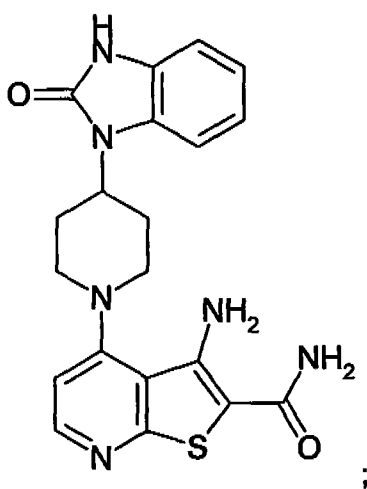


481
482

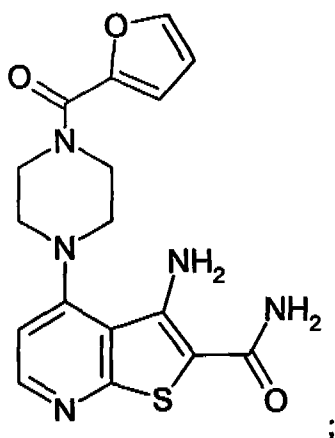
Éster terc-butílico de ácido 4-(3-amino-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico



5 Amida de ácido 3-amino-4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-il]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

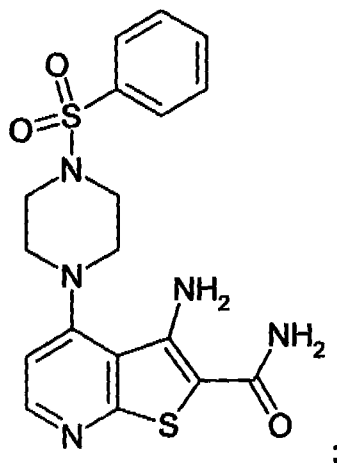


10 Amida de ácido 3-amino-4-[4-(furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



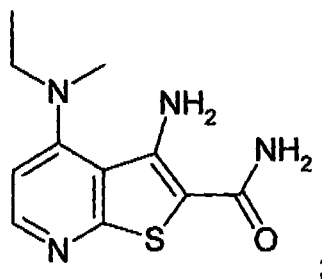
~~482~~
483

Amida de ácido 3-amino-4-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

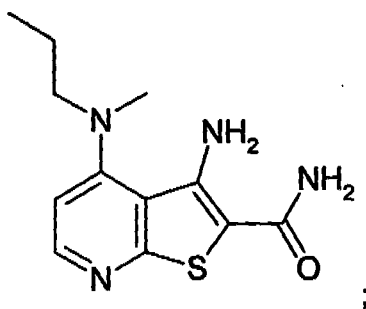


5

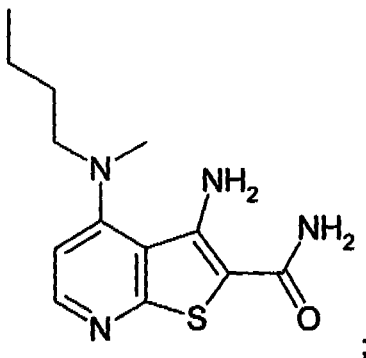
Amida de ácido 3-amino-4-(etil-metil-amino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Amida de ácido 3-amino-4-(metil-propil-amino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



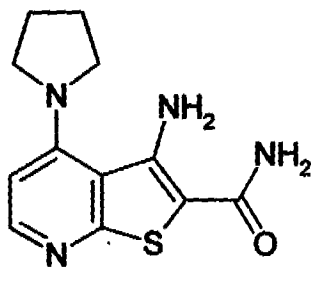
Amida de ácido 3-amino-4-(butil-metil-amino)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



10

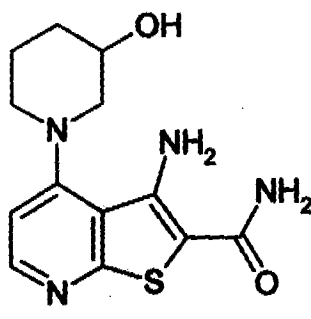
183
4134

Amida de ácido 3-amino-4-pirrolidin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

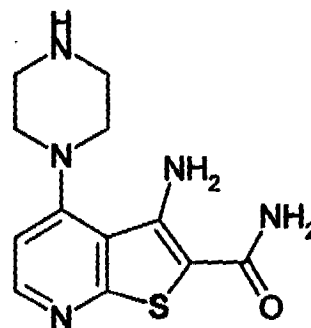


Amida de ácido 3-amino-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Este producto se purificó después de la placa preparativa por HPLC en una columna C8 eluyendo con 75% de H₂O-25% de acetonitrilo.

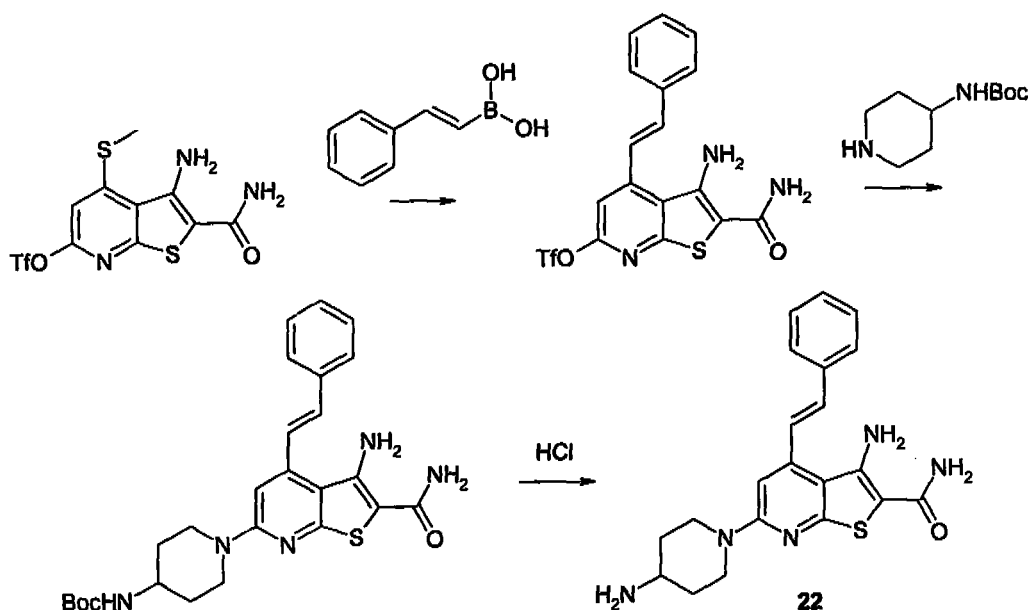


Amida de ácido 3-amino-4-piperazin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Una solución de 18 mg de éster terc-butílico de ácido 4-(3-amino-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico en 1 ml de CH₂Cl₂ + 1 ml de ácido trifluoroacético se agitó con un tubo de secado durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y se desarrolló en una placa preparativa en 25% de MeOH-CH₂Cl₂-2% de NH₄OH y la banda se eluyó con 50% de MeOH-CH₂Cl₂ para proporcionar un aceite que se volvió a disolver en 10% de MeOH-CH₂Cl₂, se filtró, se concentró y se secó a vacío a 60°C para proporcionar 4,6 mg del producto en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 22: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

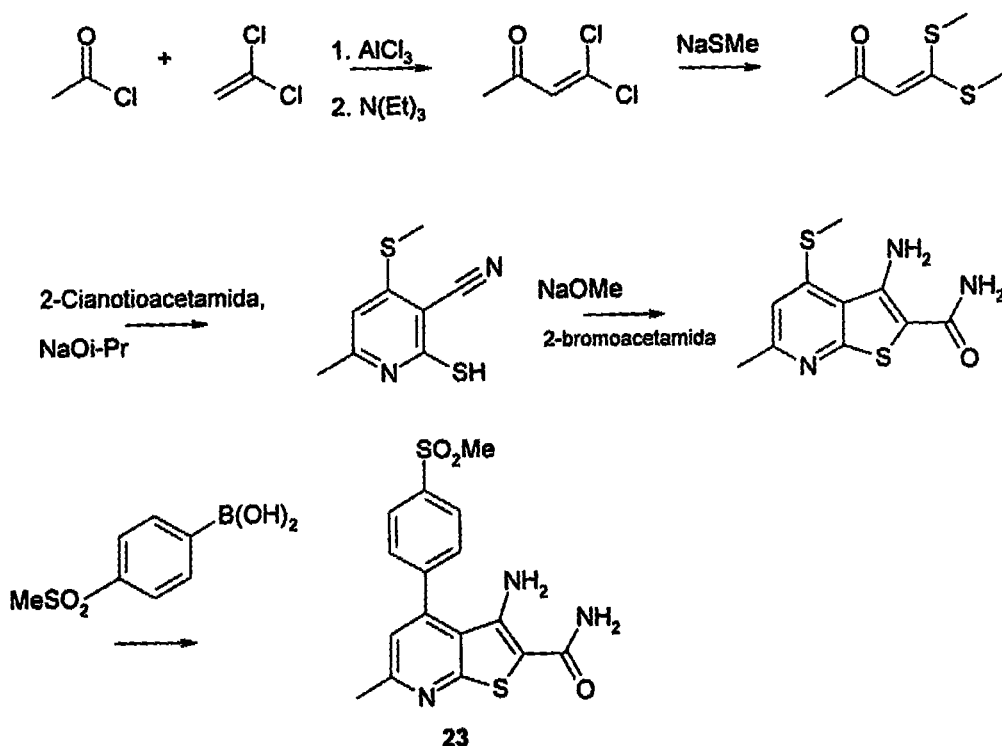


Se añadieron 30 ml de THF seco a un matraz sellable y se hizo burbujear una corriente de Ar a través del disolvente durante 5 minutos. Se añadieron aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (76,1 mg, 73,5 μ mol), tris-2-furilfosfina (121,9 mg, 0,5 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre (1) (541,2 mg, 2,7 mmol), ácido trans-2-fenilvinilborónico (621,4 mg, 4,2 mmol) y amida de ácido 3-amino-4-metiltio-6-trifluorometilsulfonil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (800,0 mg, 2,1 mmol) y el matraz sellado se calentó a 40°C durante 20 h. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se extrajo con solución saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente (0-2,5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ durante 50 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se purificaron por TLC preparativa (10% de acetona/éter) para producir 415 mg (45%) del intermedio de 4-(E)-estirilo.

El intermedio anterior se disolvió en dioxano (20 ml), se añadió 4-N-Boc-aminopiperidina (382,6 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 h a 100°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió solución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . El compuesto se purificó adicionalmente por TLC preparativa (5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para producir 220 mg (48%) de producto.

El carbamato anterior se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió una solución 4 N de HCl-dioxano (5 ml). La suspensión se agitó durante 3 h después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por TLC preparativa (10% de NH_4 4 N en $\text{MeOH}/90\%$ de CH_2Cl_2) para producir 115 mg (65%) del compuesto del título.

Ejemplo 23: Síntesis de amida de ácido 3-amino-4-(4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se puso en suspensión cloruro de aluminio (4,1 g, 32 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2,44 ml, 34 mmol) durante 30 minutos, mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 30°C . Se continuó la agitación durante 15 minutos, después de lo cual se añadió cloruro de vinilideno durante 10 minutos a 30°C . Después de agitar durante otros 90 minutos a temperatura ambiente la mezcla se vertió sobre hielo triturado. La mezcla se agitó durante 20 minutos y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. La solución de cloruro de metileno se enfrió seguidamente a 0°C y se añadió trietilamina (4,21 ml, 30 mmol) mientras se agitaba la solución. Después de 30 minutos se añadió HCl al 10% y la fase orgánica se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se destiló sobre un aparato de destilación de trayectoria pequeña para producir 3,28 g (78%) de la diclorovinil-cetona deseada.

Se puso en suspensión tiometóxido de sodio (1,40 g, 20 mmol) en éter (20 ml) y se añadió gota a gota la diclorovinil-cetona anterior (10 mmol) disuelta en éter (10 ml). La solución resultante se llevó a reflujo durante 1 h, se filtró y el precipitado se lavó con agua. Los filtrados combinados se evaporaron para producir 1,4 g (87%) de la dimetilthiovinil-cetona deseada.

Se disolvió sodio (533 mg, 23,2 mmol) en isopropanol (50 ml) bajo calentamiento. Se añadió 2-cianotioacetamida (2,1 g, 21 mmol) y la solución se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la dimetilthiovinil-cetona anterior (3,4 g, 21 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se llevó a reflujo hasta que el material de partida

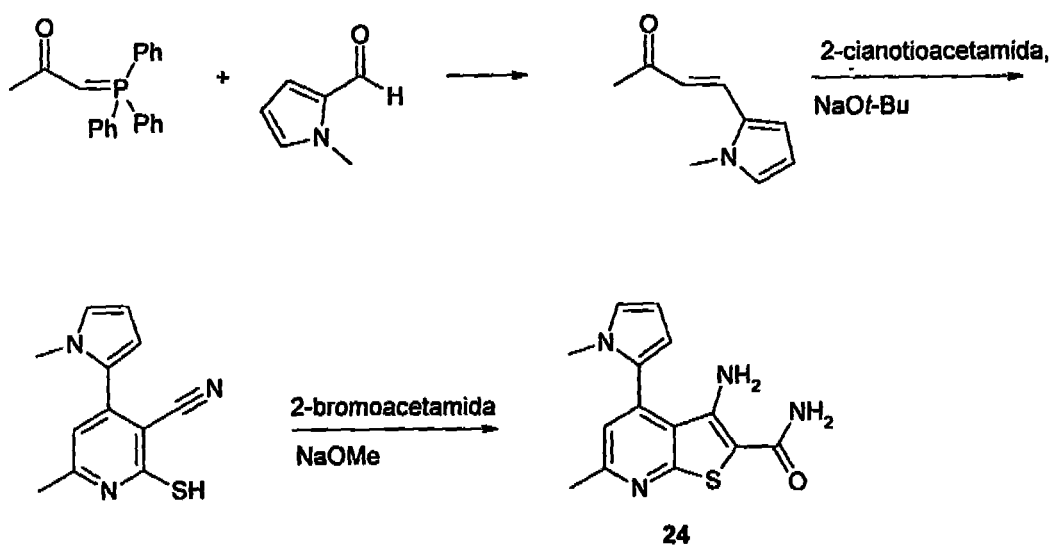
71

desapareció (~ 30 h). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se filtró, se acidificó a pH 3 y el precipitado se separó por filtración. El precipitado se lavó con éter y seguidamente con hexano para proporcionar 3,9 g (95%) de la tiopiridina deseada.

Se disolvió metóxido de sodio (2,16 g, 40 mmol) en MeOH (60 ml) y se añadió la tiopiridina anterior (3,9 g, 20 mmol). Después de 5 minutos se añadió 2-bromoacetamida (2,76 g, 20 mmol) y la solución se llevó a reflujo durante 2 h. El MeOH se evaporó parcialmente y el residuo se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo varias veces con 10% de MeOH/cloruro de metileno y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2,1 g (41%) del intermedio de tieno[2,3-b]piridina deseado.

Se añadió THF seco (3 ml) a un tubo sellable y se hizo burbujear una corriente de Ar a través del disolvente durante 5 minutos. Se añadieron el ácido 4-metanosulfonilfenilborónico anterior (48 mg, 0,24 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo (4 mg, 4 μ mol), tri-2-furilfosfina (7,5 mg, 32 μ mol) y tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (50 mg, 0,26 mmol). El tubo se selló y seguidamente se calentó a 65°C durante 24 h. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna. Todas las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se volvieron a purificar por TLC preparativa para proporcionar 23 mg (32%) del compuesto del título.

Ejemplo 24: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-metil-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



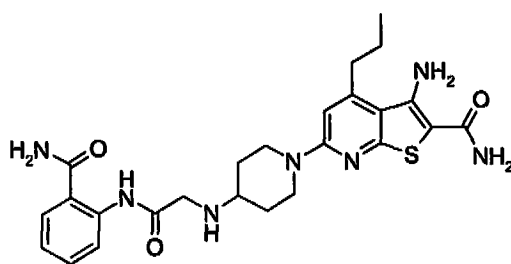
Se disolvió 1-metil-2-pirrolocarboxaldehído (500 mg, 4,58 mmol) en 10 ml de tolueno y seguidamente se añadió 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona (1,53 g, 4,81

mmol) y 10 gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para producir 565 mg (82,7%) de la vinil-cetona.

A un tubo sellado se añadió 2-cianotioacetamida (70,6 mg, 0,71 mmol) y t-butoxido de sodio (71 mg, 0,74 mmol) en 2-propanol (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y seguidamente se añadió la vinil-cetona anterior (100 mg, 0,67 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl diluido para ajustar el pH a 6. El sólido que se formó durante la acidificación se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó bajo alto vacío para proporcionar 70 mg (45,5%) del intermedio de tiopiridina deseado.

El intermedio de tiopiridina anterior (70 mg, 0,31 mmol) se puso en suspensión en 2 ml de MeOH y seguidamente se añadieron 2-bromoacetamida (42 mg, 0,3 mmol) y 1,22 ml de solución 0,5 N de metóxido de sodio en MeOH. La mezcla se calentó en un tubo sellado a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice para producir 36 mg (41%) del compuesto del título.

Ejemplo 25: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-(((2-carbamoil-fenilcarbamoil)-metil]-amino)-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

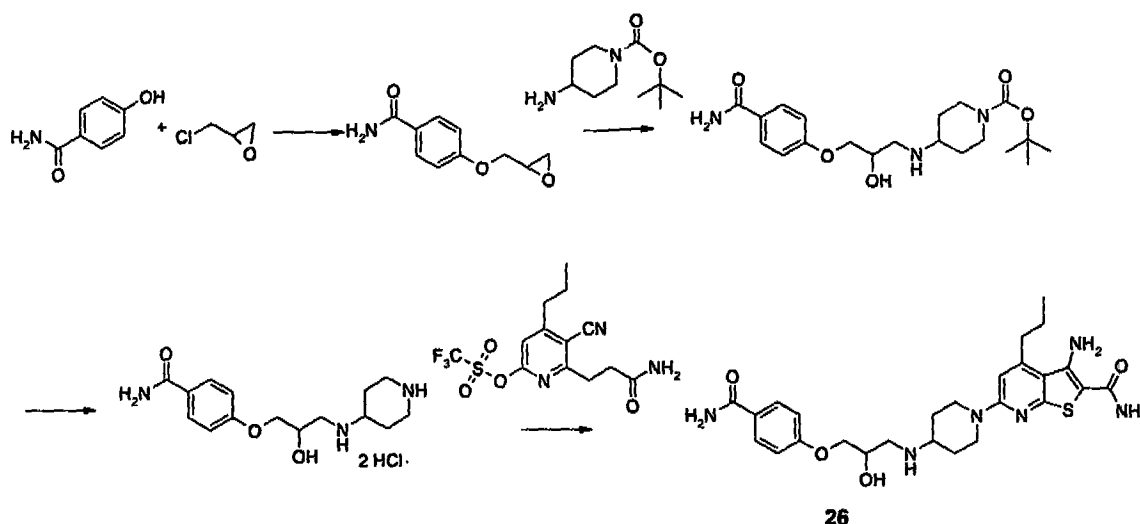


25

A una solución de 2-aminobenzamida (2,00 g, 14,4 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17 mmol) en dioxano seco (20 ml) se añadió bromuro de bromoacetilo (1,33 ml, 15,0 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se vertió en agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se recrystalizó en MeOH para proporcionar el intermedio de diamida en forma de un sólido marrón (2,02 g).

El intermedio anterior (70 mg, 0,21 mmol) y la amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (65 mg, 0,25 mmol), junto con trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) se agitaron en 1 ml de DMF durante 2 h. El disolvente se separó a vacío. El residuo se trituroó con agua. El sólido resultante se recogió por filtración y se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido color pálido.

Ejemplo 26: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-{4-[3-(4-carbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A un tubo sellado se añadieron 4-hidroxibenzamida (200 mg, 1,458 mmol), epiclorhidrina (135 mg, 1,458 mmol) y carbonato de potasio (403 mg, 2,916 mmol) en 7 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida, eluyendo con 0-5% de NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para suministrar 80 mg de 4-oxiranilmetoxy-benzamida en forma de un sólido blanco.

Se disolvió 4-oxiranilmetoxy-benzamida (76 mg, 0,393 mmol) en 8 ml de DMF seca y seguidamente se añadió 4-amino-1-N-Boc-piperidina (178 mg, 0,889 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida eluyendo con 0-5% de NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para proporcionar 62 mg de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro.

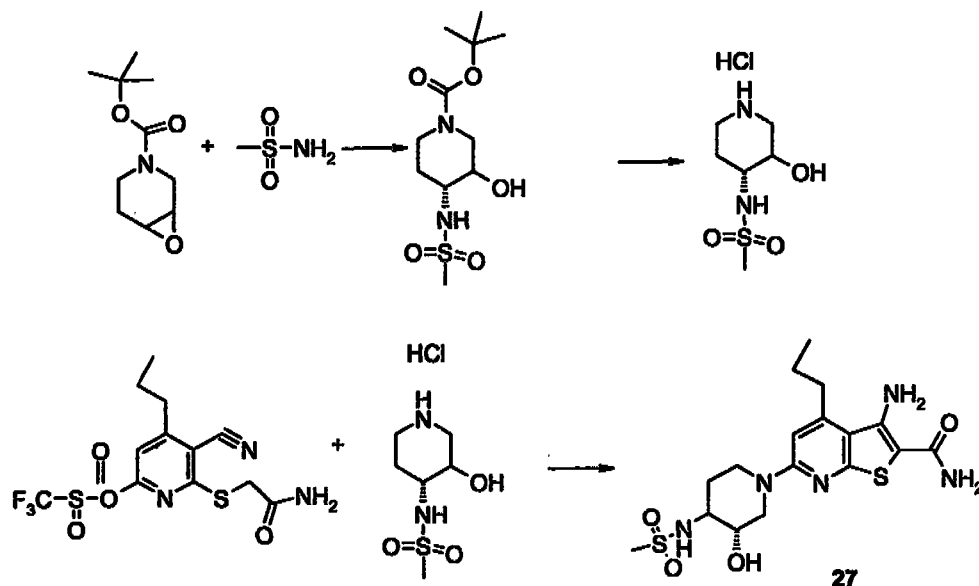
A un matraz de fondo redondo se añadió el éster anterior (62 mg, 0,158 mmol) en 5 ml de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano y 2 ml de MeOH . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró por medio de una bomba de alto vacío para proporcionar 57 mg de la sal de cloruro de hidrógeno de 4-[2-hidroxi-3-(piperidin-4-ilamino)-propoxi]-benzamida, en forma de un producto sólido vítreo color blanco.

A un tubo sellado se añadió éster 6-(2-carbamoil-etil)-5-ciano-4-propil-piridin-2-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (54,2 mg, 0,141 mmol) en 5 ml de DMF seca y seguidamente se añadió la sal de hidrocloreuro anterior (57 mg, 0,156 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (91,4 mg, 0,707 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. La reacción se concentró y al residuo se añadió metóxido de sodio, solución 0,5 M en MeOH (1,41 ml, 0,707 mmol) y 2 ml de MeOH . La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía

489
490

rápida eluyendo con 0-10% de NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para proporcionar 42 mg (56,4%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino color amarillo luminoso.

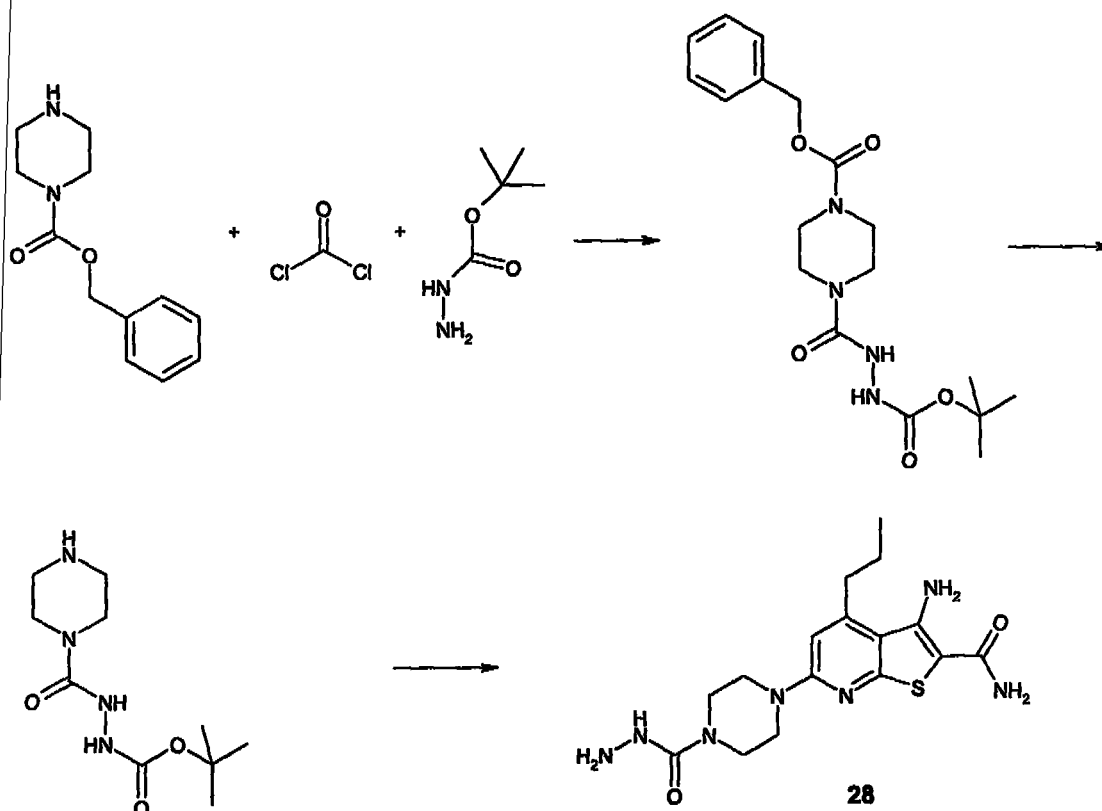
Ejemplo 27: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-hidroxi-4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]heptane-3-carboxílico (830 mg, 4,2 mmol), metilsulfonamida (1,2 g, 12,5 mmol), carbonato de potasio (829 mg, 12,5 mmol), sulfato de magnesio (1,5 g, 12,5 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó bajo Ar en un tubo a presión a 90°C durante una noche. La mezcla se enfrió seguidamente a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc como eluyente para proporcionar 504 mg del intermedio de hidroxipiperidina deseado.

El intermedio anterior (118 mg, 0,4 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml). A esta solución se añadió HCl 4 M (0,2 ml en dioxano) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El producto así obtenido se disolvió en dioxano, se basificó con 300 microlitros de trietilamina y se hizo reaccionar con 144 mg (0,376 mmol) de 2-(3-ciano-4-n-propilo-6-trifluorometanosulfonilpiridin-2-il)mercapto)acetamida, mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, para proporcionar 73 mg del compuesto del título.

Ejemplo 28: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-hidrazinocarbonil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



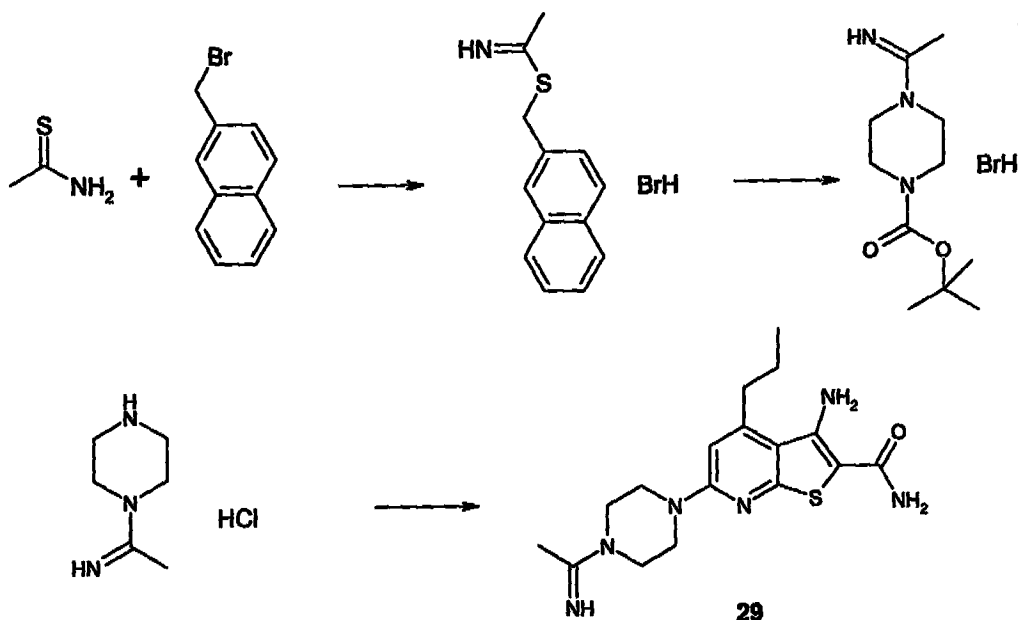
A una solución de fosgeno (solución al 20% en tolueno) a 0°C se añadió éster bencílico de ácido piperazino-1-carboxílico (0,385 ml, 1,996 mmol) y diisopropiletil-amina (0,383 ml, 4,397 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ gota a gota. La mezcla amarilla pálida resultante se agitó 2 h calentando a temperatura ambiente bajo Ar. La solución de fosgeno se separó por destilación a vacío. Se añadieron 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro. El recipiente de la reacción se enfrió a 0°C y se añadieron en una porción éster terc-butílico de ácido hidrazinocarboxílico y diisopropiletil-amina (0,383 ml, 4,397 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con 10 ml de NaHCO₃ saturado, se diluyó con 30 ml de EtOAc y seguidamente se lavó con 2 x 30 ml de solución saturada de NH₄Cl y 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 720 mg de éster bencílico de ácido 4-(N-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbonil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

El éster bencílico anterior (720 mg, 1,913 mmol) se disolvió en 10 ml de EtOH y se colocó en un matraz de fondo redondo. Se añadió 10% de Pd/C (300 mg) y la reacción se colocó bajo 1 atm de H₂ en un balón. La reacción se dejó agitar durante una noche y seguidamente se filtró a través de un cartucho de tierra de diatomeas y se concentró para proporcionar 465 mg de 4-(N-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbonil)-piperazina en forma de un sólido blanco pálido.

Se preparó éster terc-butílico de ácido N-[4-(3-Amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperazin-1-carbonil]-hidrazinocarboxílico a partir del intermedio

anterior como se describió en el Ejemplo 26. La separación del grupo protector t-Boc mediante disolución en EtOAc/CH₂Cl₂ y tratamiento en HCl 4 N en dioxano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 29: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-[4-(1-imino-etil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



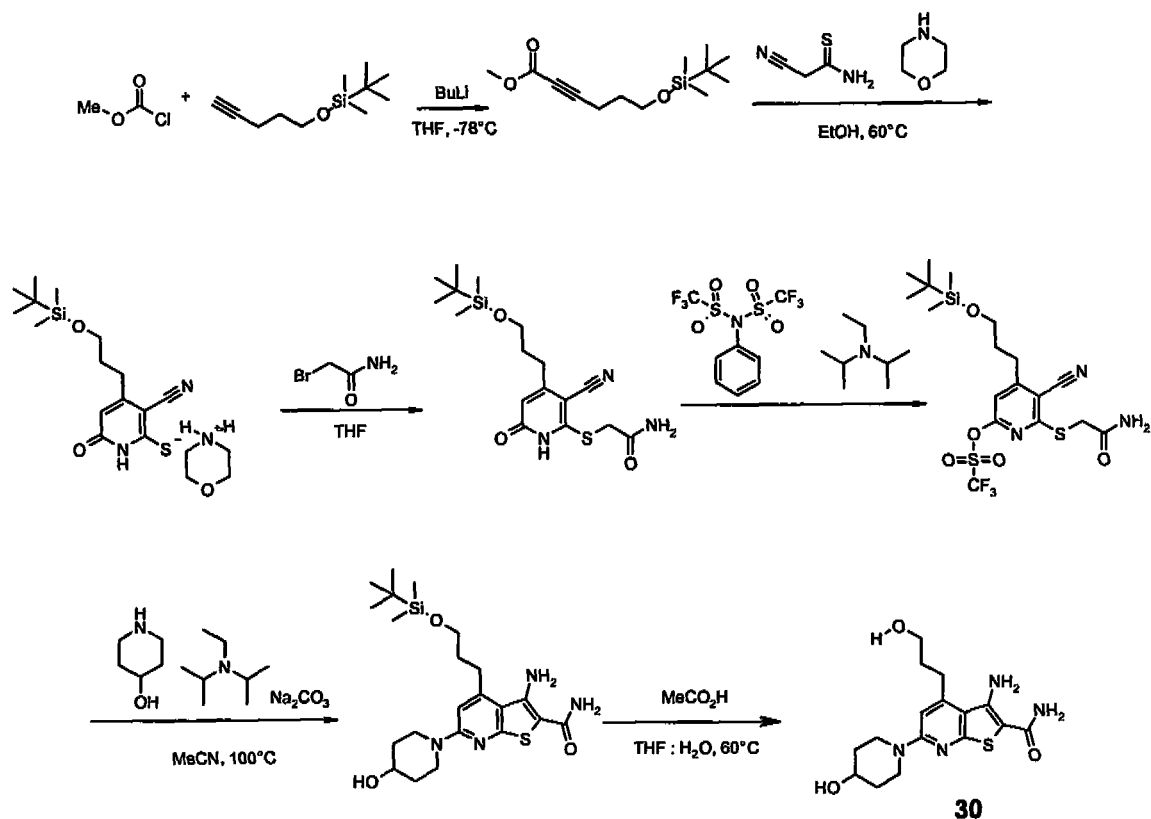
Se colocaron tioacetamida (326,0 mg, 4,339 mmol) y 2-bromometil-naftaleno (959,0 mg, 4,337 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadieron 20 ml de CHCl₃ y la mezcla se llevó a reflujo durante 3 h, momento en el que se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió y el precipitado se recogió. El precipitado se lavó con 20 ml de CH₂Cl₂ y se colocó bajo vacío para secar y producir 1,01 g de sal de hidrocromuro de éster naftaleno-2-ilmetílico de ácido tioacetimídico en forma de un polvo blanco fino.

La sal de hidrobromuro anterior (850,0 mg, 2,869 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 ml. A este se añadieron 10 ml de EtOH dando lugar a una suspensión. El matraz se colocó en un baño con hielo y se añadió en una porción éster terc-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico (534,4 mg, 2,869 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 3 h adicionales. La solución heterogénea se diluyó con 40 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 30 ml de H₂O. La fase acuosa se concentró casi hasta sequedad, se sometió a destilación azeotrópica con 2 x 20 ml de tolueno para proporcionar un sólido blanco. El sólido se puso en suspensión en CH₂Cl₂/hexano y se concentró hasta sequedad. El material se coloró bajo vacío durante una noche suministrando 769 mg de sal de hirobromuro de éster terc-butílico de ácido 4-(1-imino-etil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

El grupo protector t-Boc del intermedio anterior se separó como se describió en el Ejemplo 28 y el intermedio resultante se hizo reaccionar adicionalmente como se describió en el Ejemplo 26 para proporcionar el compuesto del título.

492
493

Ejemplo 30: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



A una solución de 7,98 g (40,2 mmol) de t-butil-dimetil-pent-4-iniloxi-silano (J.A. Marshall y B.S. DeHoff, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 863) en THF (100 ml) enfriada a -78°C se añadió una solución de n-butil-litio en hexanos (28,0 ml de una solución 1,6 M). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y seguidamente se transfirió, a través de una cánula, a un matraz que contenía una solución de 45 ml (58 mmol) de cloroformiato de metilo en THF (100 ml) enfriada a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 2 h y seguidamente la base en exceso se consumió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se diluyó con H_2O y se lavó con Et_2O . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice rápida usando una solución al 5% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar, después de concentrar el disolvente, 6,18 g (60%) del éster deseado en forma de un aceite transparente.

A una solución de 6,18 g (24,1 mmol) del éster anterior en EtOH (120 ml) se añadieron 2,2 ml (25 mmol) de morfolina. La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2,5 g (25 mmol) de 2-cianoacetamida en forma de un sólido en una porción. La mezcla de reacción se calentó seguidamente a 60°C durante 15 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se puso en suspensión en Et_2O y se lavó con H_2O . La fase acuosa combinada se volvió a extraer con Et_2O . La fase acuosa se liofilizó para proporcionar 3,5 g (30,8%) de sal de morfolina de 4-[3-(t-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-tiolate; en forma de un polvo amarillo.

A una solución de 0,940 g (2,28 mmol) de la sal de morfolina anterior en THF (15

493
494

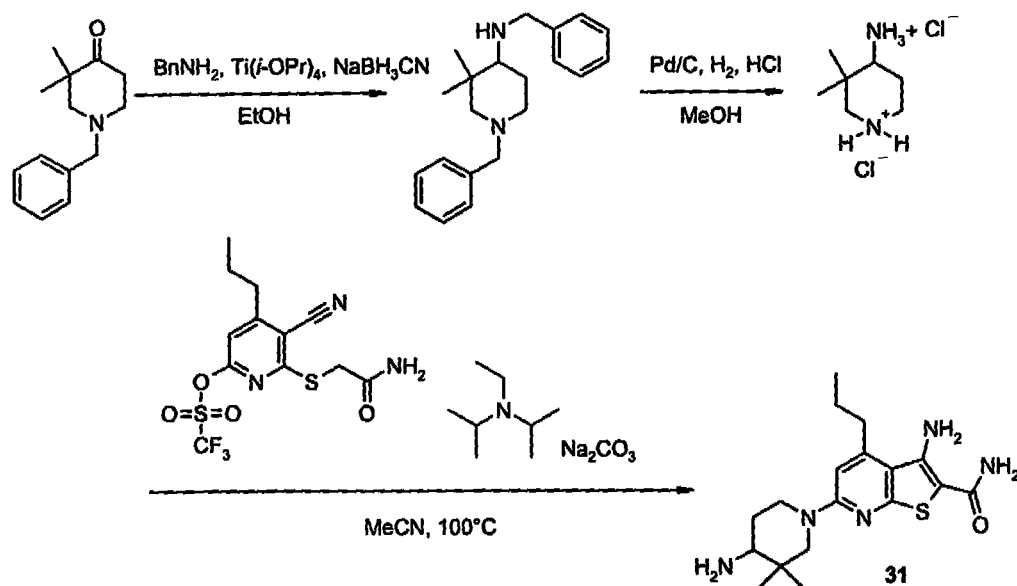
ml), enfriada a 0°C, se añadieron 0,315 g (0,280 mmol) de 2-bromoacetamida en forma de un sólido en una porción. La mezcla se agitó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un período de 2 h, tiempo durante el cual precipitaron sales de la solución. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas para separar los sólidos y el
5 cartucho de filtración se lavó con EtOAc. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,385 g (44%) de 2-{4-[3-(*t*-butil-dimetil-silanilo)-propil]-3-ciano-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il-sulfanil}-acetamida en forma de una espuma naranja.

A una solución de 2,32 g (6,08 mmol) de la acetamida anterior en THF (25 ml), enfriada a 0°C, se añadieron 2,2 g (6,2 mmol) de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida y 1,2
10 ml (6,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 3 h a medida que se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O y se lavó con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando 0-50% de gradiente de A (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) a B (CH₂Cl₂) para
15 proporcionar, después de concentrar el eluyente, 0,832 g (26%) del éster de trifluorometanosulfonilo deseado en forma de un aceite color naranja.

A una solución de 0,832 g (1,62 mmol) del éster de trifluorometanosulfonilo anterior en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron 0,175 g (1,73 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 0,32 ml (1,79 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 80°C durante 5 h.
20 La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (8,0 ml de una solución 2,0 M). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 días y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O. La mezcla se lavó con CH₂Cl₂ y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de gel de sílice usando un gradiente de 0-50% de A (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) a B (CH₂Cl₂) para
25 proporcionar, después de concentrar el eluyente, 0,232 g (31%) de amida de ácido 3-amino-4-[3-(*t*-butil-dimetil-silanilo)-propil]-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico en forma de un polvo amarillo.

A una solución de 0,23 g (0,49 mmol) de la amida anterior en una mezcla 1:1 de
30 THF:H₂O (1,0 ml) se añadieron 0,50 ml (8,7 mmol) de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 50°C durante 15 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, lo que provocó que precipitara un sólido de la solución. El material se recogió por filtración y se lavó con H₂O y CH₂Cl₂ y seguidamente se secó bajo vacío para proporcionar 0,106 (61%) del compuesto del título en forma de un sólido
35 blanco.

Ejemplo 31: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3,3-dimetil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (5).



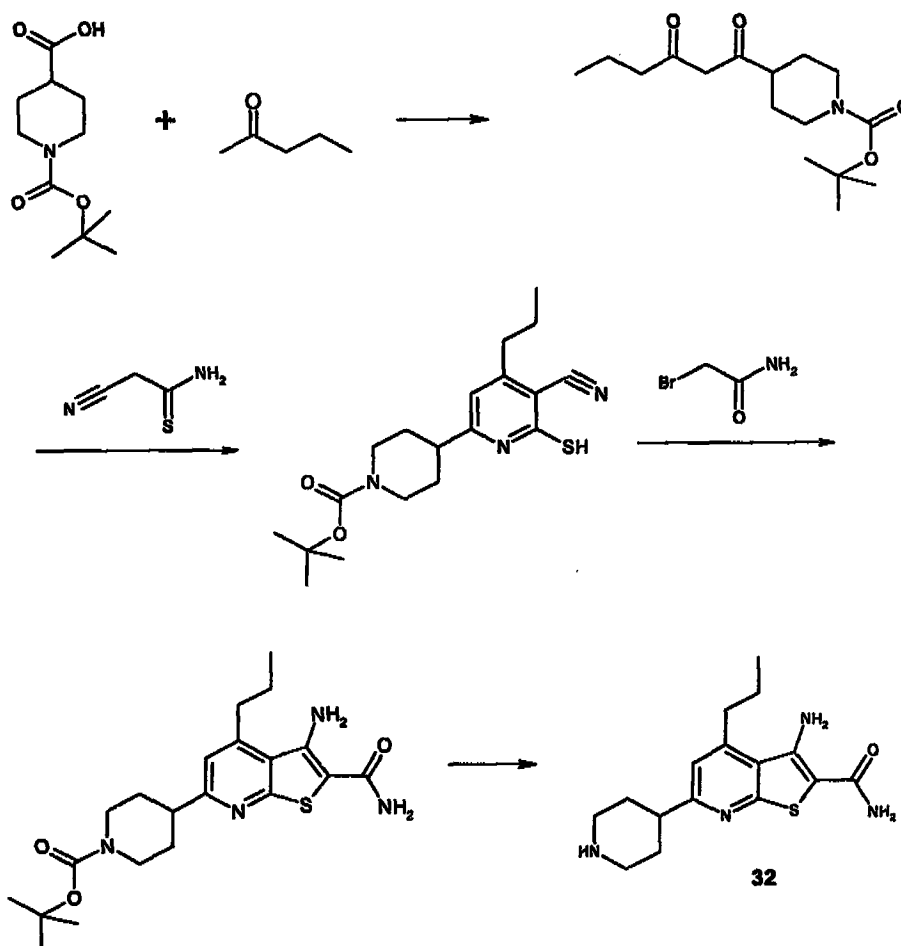
Una mezcla de 0,10 g (0,46 mmol) de 1-bencil-3,3-dimetil-piperidin-4-ona, 0,055 ml (0,50 mmol) de bencil-amina y 0,19 ml (0,64 mmol) de isopropóxido de titanio se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOH (1 ml) lo que provocó que la solución amarilla se volviera turbia. A la reacción se añadieron 0,031 g (0,49 mmol) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con H₂O (1 ml) y seguidamente se filtró a través de tierra de diatomeas para separar los precipitados. El cartucho de filtración se lavó con MeOH y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-40% de A (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) a B (CH₂Cl₂) para proporcionar, después de concentrar el eluyente, 0,069 g (44%) de la bencil-amina deseada en forma de un aceite transparente.

A una solución de 0,069 g (0,22 mmol) de la bencil-amina anterior en MeOH (5 ml) colocada en un recipiente a presión de paredes gruesas se añadieron 0,049 g (0,046 mmol) de paladio sobre carbono y 0,050 ml (0,60 mmol) de HCl concentrado. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró a través de un cartucho de tierra de diatomeas y la torta de filtración se lavó con MeOH. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,041 g (91%) de la sal de di-HCl de 4-amino-3,3-dimetilpiperidina deseada en forma de un sólido blanco.

A una solución de 0,075 g (0,20 mmol) de éster 6-carbamoilmetilsulfanil-5-ciano-4-propil-piridin-2-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron 0,041 g (0,20 mmol) de la sal de di-HCl anterior y 0,11 ml (0,61 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla se calentó a 60°C durante 15 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (0,5 ml de una solución 2 M). La mezcla se calentó seguidamente a 100°C durante 3 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se lavó con CH₂Cl₂. La fase

orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-50°C de A (10% de MeOH en CH_2Cl_2) a B (CH_2Cl_2) para proporcionar, después de concentrar el eluyente, 0,019 g (27%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 32: Síntesis de dihidrocloruro de amida de ácido 3-amino-6-piperidin-4-il-4-propil-3a,7a-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se calentó a reflujo durante 3 h ácido 1-Boc-piperidino-4-carboxílico (4,4 g, 19,2 mmol) en cloruro de oxalilo (50 ml) y seguidamente se concentró y se secó a vacío para proporcionar el cloruro de ácido, éster-butílico de ácido 4-clorocarbonil-piperidino-1-carboxílico.

A una solución agitada de LDA (1,8 M en THF/heptano/etil-benceno, 21,3 ml, 38,4 mmol) en THF seco (50 ml) a -50°C se añadió 2-pentanona (4,1 ml, 38,4 mmol) y después de 10 minutos se añadió una solución del cloruro de ácido anterior en THF seco (50 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se diluyó con HCl 1 N (500 ml), se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/diclorometano = 1/10) para proporcionar el intermedio de dicetona deseado: éster terc-butílico de ácido 4-(3-oxo-hexanoil)-piperidino-1-carboxílico (2,1 g).

Una mezcla agitada de la dicetona (2,1 g, 7,1 mmol) y 2-cianotioacetamida (1,42 g, 14,2 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a 70°C durante una noche. Se concentró y una cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/diclorometano = 1/10) proporcionó 1,8 g de éster terc-butílico de ácido 5-ciano-6-mercapto-4-propil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipi-ridinil-1'-carboxílico.

Una mezcla agitada del éster terc-butílico anterior (0,9 g, 2,49 mmol) y bromoacetamida (0,38 g, 2,75 mmol) en dioxano seco (20 ml) se calentó a 80°C durante 2 h. Se añadió una solución de carbonato de sodio (400 mg) en agua (7 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se diluyó con agua (100 ml) y los precipitados se filtraron y se secaron para proporcionar 0,85 g de éster terc-butílico de ácido 4-(3-amino-2-carbamoil-4-propil-3a,7a-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico.

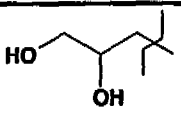
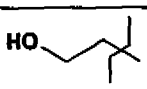
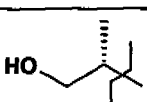
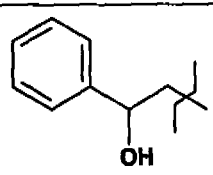
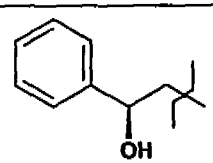
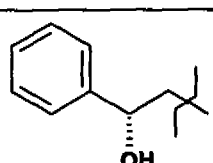
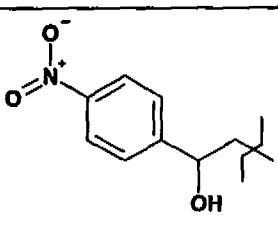
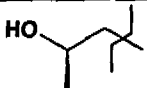
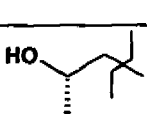
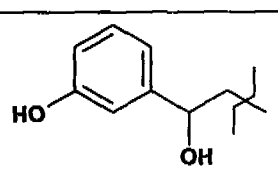
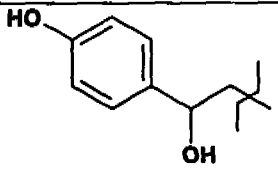
A una solución agitada del éster terc-butílico anterior (600 mg, 1,43 mmol) en diclorometano seco (35 ml) se añadió HCl/dioxano (4 N, 2 ml). Aparecieron inmediatamente precipitados. Se concentró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de dihidrocloruro (570 mg).

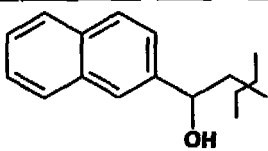
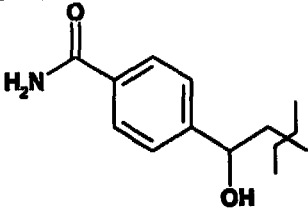
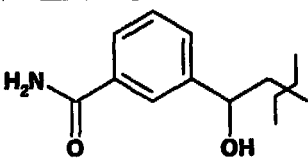
Ejemplo 33: Aminación reductora en fase sólida

El siguiente procedimiento general describe el método mediante el que se prepararon diversos compuestos de amida de ácido 3-amino-6-(4-sustituido-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:



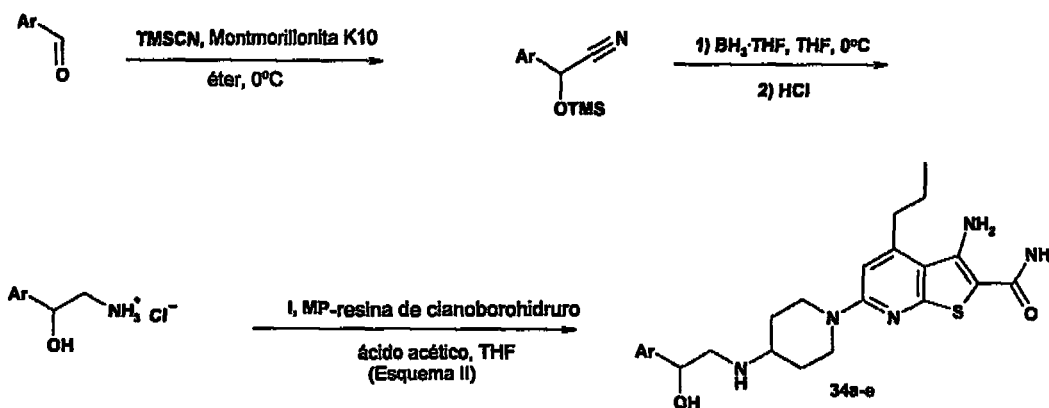
A la amida de ácido 3-amino-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico se añadieron 1,5-3,00 equivalentes de la amina deseada, 1,42 de cianoborohidruro en soporte sólido y 8-9 equivalentes de ácido acético en THF. La mezcla de reacción se agitó en un agitador orbital durante 15-72 h. Seguidamente la reacción se filtró, el cianoborohidruro en soporte sólido se agitó con MeOH durante 5-15 minutos y seguidamente se filtró. A los filtrados combinados se añadió NH_3 5 M en MeOH y la mezcla resultante se concentró a vacío. Una purificación a través de TLC preparatoria (5-10% de (NH_3 /MeOH 5 M)/EtOAc como eluyente) o a través de cromatografía rápida sobre sílice (2,5-10% de (NH_3 /MeOH 5 M)/ CH_2Cl_2 como eluyente) proporcionó los compuestos descritos en la tabla siguiente:

Comp.	R	Porcentaje de rendimiento
33a		45%
33b		65%
33c		51%
33d		44%
33e		56%
33f		53%
33g		26%
33h		18%
33i		9%
33j		41%
33k		54%

Comp.	R	Porcentaje de rendimiento
33l		62%
33m		34%
33n		55%

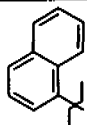
Ejemplo 34: Aminación reductora en fase sólida

El siguiente procedimiento general describe el método mediante el que se prepararon diversos intermedios de aminas para ser usados en la preparación de compuestos de amida de ácido 3-amino-6-(4-amino sustituido-piperidin-1-il)-4-propiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico usando el método del Ejemplo anterior:

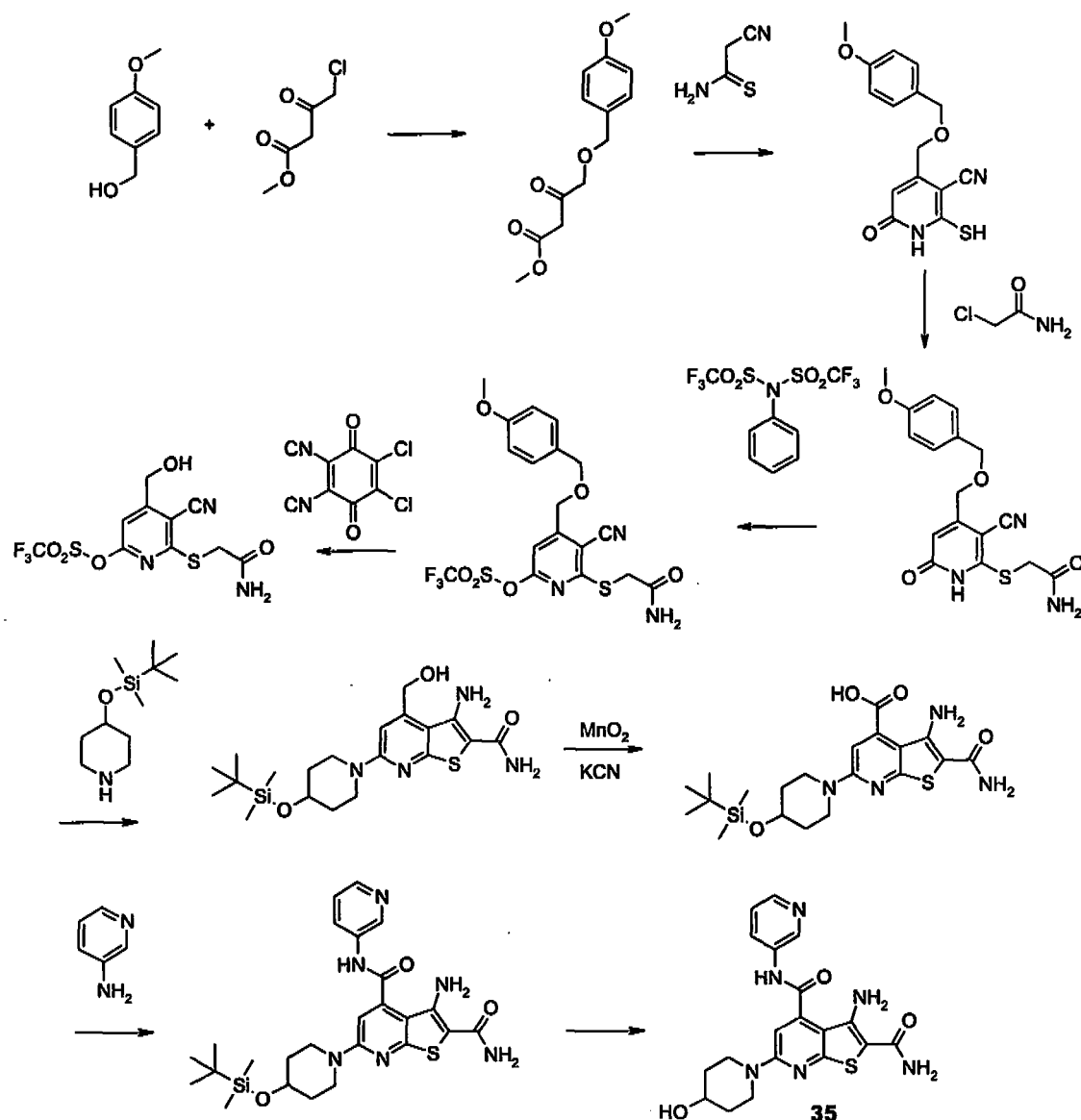


El aldehído de arilo deseado se disolvió en éter y se hizo reaccionar con cianuro de trimetilsililo (1-2 eq) a 0°C usando Montmorillonita K 10 (0,1-0,2 eq.) como catalizador ácido. La reacción se agitó 1-3 h y seguidamente se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el correspondiente trimetilsilil-éter. El éter se disolvió en THF y se añadió a una solución de borano/THF a 0°C. La reacción se agitó durante 17-24 h mientras se agotaba el baño frío. La reacción se volvió a enfriar hasta 0°C y se inactivo con MeOH, y seguidamente se concentró a vacío. El residuo se recogió en EtOAc/CH₂Cl₂ y se añadió HCl/MeOH o HCl/dioxano. El sólido blanco que resultó se aisló mediante filtración con succión o por concentración a vacío para proporcionar las correspondientes sales de HCl de hidroxil-amina. Estas sales de HCl se hicieron reaccionar seguidamente y se purificaron según el método descrito en el Ejemplo 33 para proporcionar los

compuestos 34a-34e mostrados en la siguiente tabla:

	Ar	% rend.
34a	<i>p</i> -MeOPh	13%
34b	<i>p</i> -ClPh	17%
34c	<i>p</i> -MeO ₂ CPh	61%
34d		58%
34e	<i>m</i> -MeO ₂ CPh	52%

Ejemplo 35: Síntesis 2-amida-4-piridin-3-ilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico



Se añadió por partes alcohol 4-metoxibencílico (11,0 g, 79,7 mmol) a una suspensión de 6,38 g de NaH al 60% en 110 ml de THF a 40°C y la reacción se agitó 30 minutos bajo Ar. Se hizo gotear a 40°C una solución de 10,00 g de 4-cloroacetoacetato de

metilo en 40 ml de THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NH_4Cl acuoso y el producto se extrajo en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar 18,5 g de un aceite. Este se sometió a cromatografía rápida eluyendo con 15% de acetona/éter de petróleo para proporcionar una fracción de 2,99 g de un aceite que se mostró por RMN (CDCl_3) que contenía 80% de éster metílico de ácido 4-(4-metoxi-benciloxi)-3-oxo-butírico puro. Se obtuvo una segunda fracción de 12,01 g de aceite que contenía 55% de éster metílico de ácido 4-(4-metoxi-benciloxi)-3-oxo-butírico por RMN, y el resto era principalmente material de partida sin reaccionar.

Se convirtió éster metílico de ácido 4-(4-Metoxi-benciloxi)-3-oxo-butírico en 2-[3-ciano-6-trifluoro-metanosulfonilo-4-(4-metoxi-benciloximetil)-piridin-2-ilsulfanil]-acetamida mediante los procedimientos anteriormente descritos en los Ejemplos 8 y 30.

El intermedio anterior (9,00 g) se disolvió en 171 ml de CH_2Cl_2 y 9 ml de agua. Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (12,47 g) y la suspensión oscura se agitó durante 6 h y seguidamente se añadieron otros 4,16 g de DDQ y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se sometió a decantación y el precipitado rojo gomoso restante se trituró 2X con CH_2Cl_2 y se sometió a decantación. El precipitado se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (4X) y NaHCO_3 acuoso, se secó y se concentró hasta dar un sólido marrón. Este se trituró en CH_2Cl_2 , se filtró y se secó para proporcionar 4,61 g (68%) del intermedio de hidroximetilpiridina deseado en forma de un sólido color castaño.

Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (8,94 g) a una solución de 5,00 g de 4-hidroxipiperidina en 25 ml de DMF y la reacción exotérmica se colocó en un baño con hielo durante 10 minutos y seguidamente se añadieron 10,10 g de imidazol y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante una noche. Una TLC mostró principalmente el material de partida. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,60 g) y 7,45 g de más cloruro de terc-butildimetilsililo y la reacción se agitó durante una noche. Esta se vertió en Na_2CO_3 acuoso, se extrajo con EtOAc (3X), se lavó con agua (4X), se secó y se concentró hasta dar 15,3 g de un aceite amarillo. Este se sometió a cromatografía rápida eluyendo con 0-10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para proporcionar varias fracciones de pureza variable. La mejor contenía 2,9 g de aceite amarillo que se determinó por RMN (CDCl_3) que contenía 55% en moles de 4-(terc-butil-dimetil-silanilo-oxi)-piperidina:45% en moles de cloruro de terc-butil-dimetilsililo.

La 4-(terc-butil-dimetil-silanilo-oxi)-piperidina en bruto se acopló con el intermedio de 4-hidroximetilpiridina que antecede mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 30 para proporcionar amida de ácido 3-amino-6-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo-oxi)-piperidin-1-il]-4-hidroximetil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

Una mezcla de 400 mg de la amida anterior, 298 mg de KCN, 1,59 g de MnO_2 y 157 microlitros de ácido acético se puso en suspensión en 16 ml de MeOH y la reacción se tapó y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se concentró y se sometió a cromatografía rápida eluyendo con 5% de

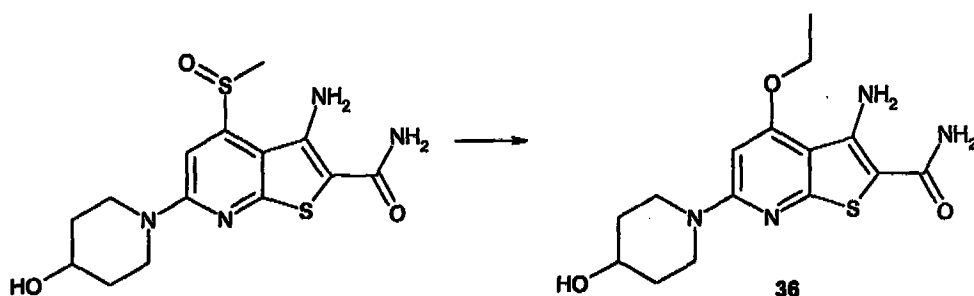
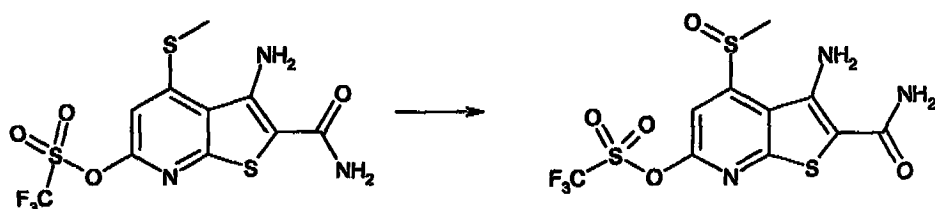
MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 254 mg (60%) de éster metílico de ácido 3-amino-6-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-carboxílico según se determinó por RMN (DMSO). Una elución adicional con 25% de MeOH/CH₂Cl₂/1% de HOAc produjo 151 mg (36%) del correspondiente ácido carboxílico según se determinó por RMN (DMSO).

Se añadieron 81 mg de hidrocloreto de 1-[dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida a una solución de 9,5 mg del ácido carboxílico anterior en 0,5 ml de DMF seca a 0°C. Después de 15 minutos se añadieron 99 mg de 3-aminopiridina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Esta se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (4X) y NH₄Cl acuoso (3X), se secó, se concentró y se purificó por TLC preparativa en 7,5% de MeOH/CH₂Cl₂/0,5% de NH₄OH. La banda principal se eluyó con 50% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 12,8 mg de aceite que se mostró que era una mezcla de 2-amida-4-piridin-3-ilamida de ácido 3-amino-6-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico y material de partida sin reaccionar por RMN (CD₃OD). La mezcla se disolvió en 0,5 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 50 microlitros de complejo de HF-piridina y la reacción se agitó durante una noche. La solución transparente se separó por decantación y el precipitado gomoso se lavó y se separó por decantación 2 veces más con CH₂Cl₂. El precipitado se disolvió en 10% de MeOH/CH₂Cl₂, se neutralizó con una gota de NH₄OH concentrado, se aplicó a una placa de TLC preparativa y se desarrolló dos veces en 10% de MeOH/CH₂Cl₂/1% de NH₄OH. La banda se eluyó con 50% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 3-Amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico 2,0 mg (23%) del compuesto del título.

2-amida-4-metilamida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico:

Este compuesto se preparó a partir del éster metílico de ácido 3-amino-6-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-2-carbamoyl-tieno[2,3-b]piridin-4-carboxílico anterior combinando 10 mg del éster en 1 ml de CH₂Cl₂ con 0,5 ml añadidos de metilamina 2 M en THF. La reacción se tapó y se agitó 2 días. La reacción se concentró para proporcionar 2-amida-4-metilamida de ácido 3-amino-6-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-piperidin-1-il]-tieno[2,3-b]piridin-2,4-dicarboxílico en forma de un sólido amarillo. Este se disolvió en 0,5 ml de 10% de MeOH/CH₂Cl₂ y se añadieron 50 microlitros de HF-piridina y la reacción se tapó y se agitó durante una noche. La reacción fue barrida con N₂, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y NH₄Cl acuoso, se secó, se concentró y se purificó por TLC preparativa eluyendo con 10% de MeOH/CH₂Cl₂. La banda se eluyó con 25% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 2,7 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 36: Síntesis de amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



Se disolvió éster 3-amino-2-carbamoil-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (500 mg, 1,29 mmol) en MeOH (10 ml), enfriado a 0°C, y se añadió peroximonosulfato de potasio (950 mg, 1,55 mmol) disuelto en agua (15 ml). La mezcla se agitó durante 18 h después de lo cual se filtró para proporcionar el éster 3-amino-2-carbamoil-4-metilsulfinil-tieno[2,3-b]piridin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico con un rendimiento de 86%.

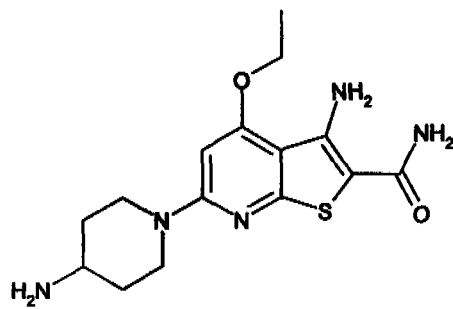
El éster anterior (100 mg, 0,25 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml), se añadió 4-hidroxipiperidina (100 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El producto se purificó finalmente por cromatografía de columna para producir 43 mg de amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metanosulfinil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (49%).

El producto anterior se disolvió en EtOH y se añadieron 235 microlitros de una solución 2,7 M de etóxido de sodio en EtOH, la solución se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía de columna para producir 23 mg del compuesto del título (54%).

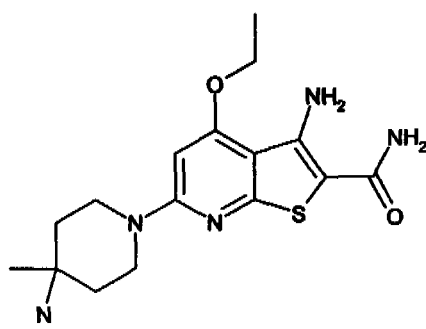
Los siguientes compuestos se prepararon en la manera anteriormente descrita:

~~503~~
504

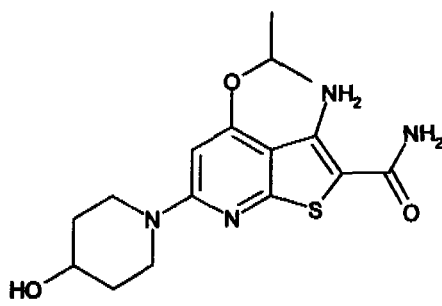
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:



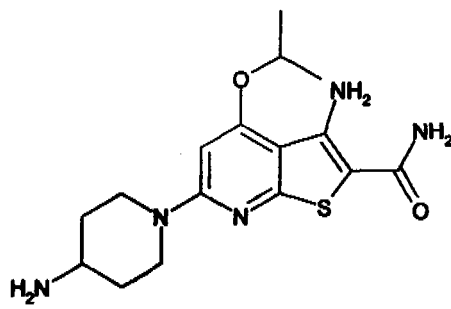
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:



Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:

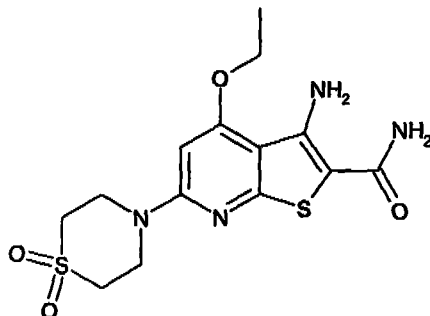


Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:



504
505

Amida de ácido 3-amino-6-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico:



VALORACIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS

La inhibición de IKK α e IKK β por los compuestos de la presente invención se determinó con el siguiente ensayo que mide la fosforilación del sustrato I κ B α por las respectivas quinasas. Las enzimas usadas en este ensayo fueron versiones con etiquetas marcadoras en el N terminal de IKK β o IKK α humanos y el sustrato fue una proteína de fusión GST con I κ B α (aminoácidos 1-54).

Las mezclas de reacción (60 l) contenían HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, NaCl 100 mM, Na₃VO₄ 100 mM, β -glicerofosfato 20 mM, DTT 1 mM, 2% de DMSO, ATP 250 nM [P¹³³]ATP 0,4 nM (actividad esoepecífica, 3000 Ci/mmol), sustrato I κ B α , enzima IKK y compuesto del ensayo. Las mezclas de reacción contenían 3,6 g/ml de IKK α y 245 g/ml de IKK α o 0,9 g/ml de IKK β y 53 g/ml de I κ B α .

Las reacciones se iniciaron añadiendo una solución de sustrato I κ B α y ATP a placas de polipropileno que contenían enzima IKK que fue previamente incubada durante 5 minutos con compuesto del ensayo. Seguidamente las mezclas de la reacción se incubaron durante 1 hora a 25°C, se colocaron sobre hielo y se inactivaron mediante la adición de 150 l de ácido tricloroacético al 10% y pirofosfato de disodio al 5%. Después de mezclar, el contenido completo de las mezclas de reacción inactivadas se transfirió a una placa de filtración Packard UniFilter previamente humedecida, se aspiró y se lavó 6 veces con 250 μ l de H₂O usando el dispositivo de recolección Packard Filtermater Harvester. Seguidamente las placas de filtración se secaron con aire, se complementaron con 40 μ L de fluido de escintilación Microscint 20 y los productos de reacción marcados con P¹³³ se cuantificaron usando el contador de escintilación Packard TopCount.

Los compuestos se ensayaron en diluciones en serie de tres veces y las concentraciones de inhibidor para conseguir una inhibición de 50% de la actividad enzimática (es decir, IC₅₀) se derivaron a partir de curvas de respuesta a la dosis usando un software SAS (SAS Institute, Cary NC). Se aplicó un análisis de regresión no lineal basado en la ecuación de Hill al porcentaje de la inhibición frente a los datos de concentración. En todos los casos, las concentraciones del compuesto se verificaron por HPLC.

Los compuestos en las Tablas en la sección de la descripción detallada de la invención se evaluaron todos en el ensayo en cuanto a la inhibición de IKK β y tenían

valores de IC_{50} de 10 μM o por debajo. Los compuestos citados a continuación tenían valores de IC_{50} por debajo de 1 μM en este ensayo:

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-imidazol-1-il-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-metil-6-piperazin-1-il-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-carbamoil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(3-amino-propanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-amino-etanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-carbamoil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-ciano-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-(3-Amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperazin-2-carboxílico;

506
507

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(4-amino-butanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-amino-propanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-amino-propanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 6-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-3-amino-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-(piperidin-4-ilamino)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-fenetil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-fenil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(2-cloro-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[1,4]diazepan-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,4-diamino-butanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(1-piperidin-4-il-metanoil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(3-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-amino-propilamino)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-carbamoil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(3-metil-ureido)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 6-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-3-amino-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-carbamoil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-amino-perhidro-azepin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(3-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(2-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico; y

Amida de ácido 3-amino-6-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Los compuestos seleccionados a partir de la Tabla en la sección de la descripción detallada de la invención se evaluaron en cuanto a la inhibición de IKK α . Los compuestos citados tenían valores de IC₅₀ de 10 μ M o por debajo en este ensayo:

Amida de ácido 3-amino-4-furan-2-il-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-metil-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-metil-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-(4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

508
509

Amida de ácido 3-amino-4-[(E)-2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-ciano-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-(4-metilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

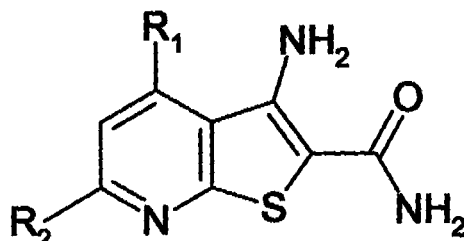
Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico; y

20 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

509
510REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la cual:

R_1 es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo y benzofuranilo, sustituido o no sustituido con uno a dos R_3 ,

(b) $R_6(CH_2)_mO-$,

(c) R_6OCH_2- ,

(d) $R_6(CH_2)_mNH-$,

(e) $R_6(CH_2)_p(CH=CH)_m-$,

(f) alquilo C_{1-8} , sustituido o no sustituido con uno a dos R_9 ,

(g) alcoxi C_{1-8} , sustituido o no sustituido por halógeno y/o sustituido con uno a dos

R_9 ;

(h) $-N(R_4)(R_5)$, o

(i) $-C(O)NHR'$, en donde R' es R_6 , piridilo o $-CH_3$,

R_2 es

(a) alquilo C_{1-8} , sustituido o no sustituido con R_{10} ,

(b) alcoxi C_{1-8} , sustituido o no sustituido con R_{10} ,

(c) alquilamino C_{1-8} , sustituido o no sustituido con R_{10} ,

(d) heterociclilo seleccionado entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 1-azepanilo, 1-pirrolidinilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo, 1-azepanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, oxazepan-4-ilo y 4-tiomorfolino, y sustituido o no sustituido con uno a tres R_7 ,

(e) heterociclii- CH_2O- en donde el grupo heterociclilo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo y 1-pirrolidinilo, sustituido o no con alquilo C_{1-8} , o

(f) $-N(R_4)(R_5)$;

R_3 se escoge entre alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , hidroxi-alquilo C_{1-8} , halógeno, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-8} , $-S(O)_m$ -alquilo C_{1-8} , $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-8} , $-C(O)N(R_4)(R_5)$ y sustituido o no sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} , $-CN$ o alcoxi C_{1-8} ;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-8} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-8} , piridilo, bencilo, piperidinilo y feniletilo;

R_6 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C_{1-6} , -CN, -CO₂alquilo C_{1-6} , -C(O)NR₄R₅, -SO₂NH₂, -NO₂, -OH, -NH₂, -CF₃ y alcoxi C_{1-6} , o R_6 es cicloalquilo C_{3-6} , -CH₂OH, naftaleno-2-ilo, naftaleno-1-ilo o 2-tienilo; o

R_6 es cicloalquilo C_{3-6} , -CH₂OH, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo o 2-tienilo;

R_7 se selecciona entre -OH, -CN, oxo, -CO₂alquilo C_{1-6} , -CO₂H, -C(O)N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₅), -CH₂N(R₄)(R₅), -CH₂OH, alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquilo C_{1-6} N(R₄)(R₅), -NHC(O)N(R₄)(R₅), -S(O)_nalquilo C_{1-6} , fenilo, piridilo, H₂NCH(R₈)C(O)-, HO(CH₂)_mCH₂CH(NH₂)C(O)-, HOCH(R₆)CH₂NH-, R₆CH₂CH(OH)CH₂NH-, R₆OCH₂CH(OH)CH₂NH- y -C(O)heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R_7 es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidilo, hidroximino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroxi-1-metiletilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R_8 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , -(CH₂)₁₋₄NH₂, fenilo o bencilo;

R_9 es -OH;

R_{10} se selecciona entre -OH, -N(R₄)(R₅), alquilo C_{1-6} y heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo y piridilo;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

p es 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que si R_1 es fenilo o heteroarilo, alquilo C_{1-6} , -CF₃, entonces R_2 no es alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R_1 es

(a) fenilo o heteroarilo seleccionado entre furanilo, tienilo y piridilo, sustituido o no sustituido con uno a dos R_3 ,

(b) R₆(CH₂)_mO-,

(c) R₆OCH₂-,

(d) R₆(CH₂)_mNH-,

(e) R₆(CH₂)_p(CH=CH)_m-,

(f) alquilo C_{1-6} , sustituido o no sustituido por halógeno y/o sustituido o no sustituido

con uno a dos R_9 .

(g) alquilo C_{1-6} -OH,

(h) -CF₃,

(i) alcoxi C_{1-6} ,

(j) -O-alquilo C_{1-6} -OH,

(k) -N(R₄)(R₅), o

(l) -C(O)NHR', en donde R' es R₆, piridilo o -CH₃;

59A
51A
512

R_2 es heterociclilo en donde dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 1-azepanilo, 1-pirrolidinilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo, 2-5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, oxazepan-4-ilo y 4-tioformolino y está sustituido o no sustituido con uno a tres R_7 ,

R_3 se escoge entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_n$ -alquilo C_{1-6} , $-NO_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)N(R_4)(R_5)$ y fenilo sustituido o no sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$ o alcoxi C_{1-6} ;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , piridilo, bencilo, piperidinilo y feniletilo;

R_6 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C_{1-6} , $-CN$, CO_2 -alquilo C_{1-6} , $C(O)NR_4R_5$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$ y alcoxi C_{1-6} o R_6 es cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2OH$, naftaleno-2-ilo, naftaleno-1-ilo o 2-tienilo;

R_7 se selecciona entre $-OH$, $-CN$, oxo, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-CO_2H$, $-C(O)N(R_4)(R_5)$, $-N(R_4)(R_5)$, $-CH_2N(R_4)(R_5)$, CH_2OH , alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo $C_{1-6}N(R_4)(R_5)$, $-NHC(O)N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_n$ -alquilo C_{1-6} , $H_2NCH(R_8)C(O)-$, $HO(CH_2)_mCH_2CH(NH_2)C(O)-$, $HOCH(R_8)CH_2NH-$, y $-C(O)$ -heterociclilo, en donde dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R_7 es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, hidroxiiimino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroximetiletilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R_8 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_{1-4}NH_2$, fenilo o bencilo;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

p es 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 2, donde si R_1 es alquilo C_1-C_6 no es sustituido.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R_1 es

(a) fenilo, sustituido o no sustituido con uno a dos R_3 ,

(b) $R_6CH=CH-$

(c) alquilo C_{1-6} ,

(d) alquilo $C_{2-3}-OH$,

(e) $-CF_3$,

(f) alcoxi C_{1-6} ,

(g) $-O$ -alquilo $C_{2-3}-OH$,

(h) $-C(O)NHR'$, en donde R' es R_6 , piridilo o $-CH_3$;

R₂ es

heterociclilo, en donde dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo y 1-azepanilo y sustituido o no sustituido con uno a tres R₇;

R₃ se escoge entre -CH₃, -OCH₃, F, Cl, -CO₂CH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre H, -CH₃ y bencilo;

R₆ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, alquilo C₁₋₆, -CN, CO₂alquilo C₁₋₆, C(O)NR₄R₅, -SO₂NH₂, -NO₂, -OH, -NH₂, -CF₃ y alcoxi C₁₋₆ o R₆ es cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂OH, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo o 2-tienilo;

R₇ se selecciona entre -OH, -CN, oxo, -CO₂alquilo C₁₋₆, -C(O)N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₅), -CH₂N(R₄)(R₅), CH₂OH, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquil C₁₋₆N(R₄)(R₅), -NHC(O)N(R₄)(R₅), -S(O)_nalquilo C₁₋₆, H₂NCH(R₈)C(O)-, HO(CH₂)_mCH₂CH(NH₂)C(O)-, HOCH(R₆)CH₂NH-, y -C(O)heterociclilo, en los que dicho heterociclilo se selecciona entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo, o R₇ es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, hidroxiiimino, hidrazinocarbonilo, sulfamoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2-hidroximetilamino, carbamoilmetilamino, N'-fenilhidrazinocarbonilo o tolueno-4-sulfonilamino;

R₈ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₄NH₂, fenilo o bencilo;

y sus sales, ésteres, tautómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

R₁ es

(a) -CH₂CH₂CH₃,

(b) -OCH₂CH₃,

(c) -C(O)NHR', en donde R' es 3-piridilo o fenilo sustituido en la posición 4 con -OH, -C(O)NH₂ o -SO₂NH₂;

(d) -CF₃

R₂ es heterociclilo en el que dicho heterociclo se selecciona entre 1-piperidinilo y 1-piperazinilo y está sustituido o no sustituido con uno a tres R₇;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre H, -CH₃ y bencilo;

R₆ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre Cl, F, -CH₃, -CN, -CO₂CH₃, -C(O)NR₄R₅, -NO₂, -OH, -NH₂, -CF₃ y -CH₃, o R₆ es naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo o 2-tienilo;

R₇ se selecciona entre -OH, -CN, oxo, -C(O)NH₂, -NH₂, -CH₂NH₂, -CH₃, -NHC(O)NH₂, H₂NCH(R₈)C(O)-, HOCH(R₆)CH₂NH-, o R₇ es 2-hidroxietilamino, metilcarbamidoilo, metanosulfonilamino, metilsulfonilhidrazino, 2-hidroxipropilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, carbamoilmetilamino o N'-fenilhidrazinocarbonilo;

R₈ es -(CH₂)₁₋₄NH₂;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

513
544

6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

Amida de ácido 3-amino-6-(4-oxo-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-ciano-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-estiril)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-nitro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[1,4]diazepan-1-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico; X

20 Amida de ácido 3-amino-6-(2-aminometil-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-2-p-tolil-vinil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-((E)-2-m-tolil-vinil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Éster metílico de ácido 4-[3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-2-carbamoil-tieno[2,3-b]piridin-4-il]-benzoico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-piperidin-4-il-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

40 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-piperazin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-[4-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-((S)-2-hidroxi-propilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-azepan-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(2,4-difluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-isopropoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

30 Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

35 Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(4-metanosulfonil-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Éster metílico de ácido 4-{2-[1-(3-amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico;

40 Amida de ácido 3-amino-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-etoxi-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-4-propil-6-(4-ureido-piperidin-1-il)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

5 Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-(3-hidroxi-propil)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

10 Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-carbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-((S)-3-hidroxi-4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-2-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

15 Amida de ácido 3-amino-6-[4-(N'-metilsulfonil-hidrazino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-[4-(2-hidroxi-2-naftalen-1-il-etilamino)-piperidin-1-il]-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

20 Éster metílico de ácido 3-{2-[1-(3-amino-2-carbamoil-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-6-il)-piperidin-4-ilamino]-1-hidroxi-etil}-benzoico;

Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-4-metil-piperidin-1-il)-4-etoxi-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-hidroxi-2-(4-metilcarbamoil-fenil)-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

25 Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-dimetilcarbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(4-bencilcarbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

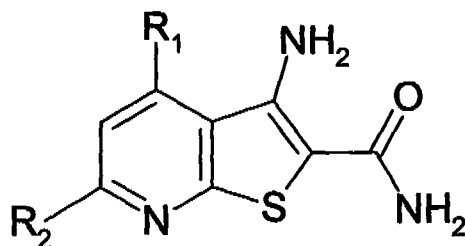
30 Amida de ácido 3-amino-6-{4-[2-(3-carbamoil-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-piperidin-1-il}-4-propil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

RESUMEN

Se describen compuestos de fórmula (I):



I

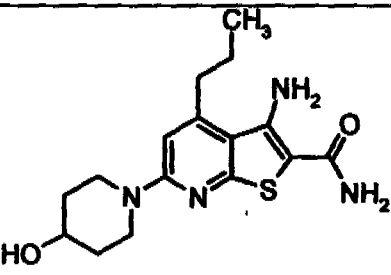
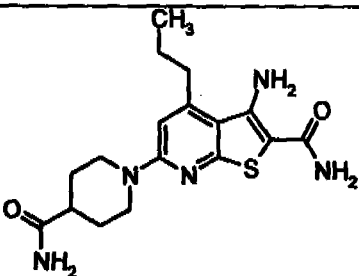
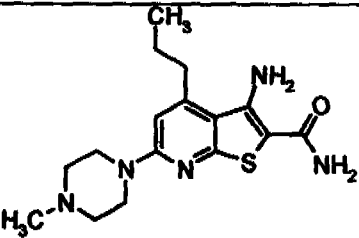
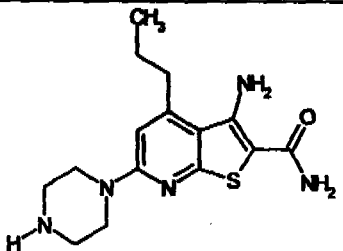
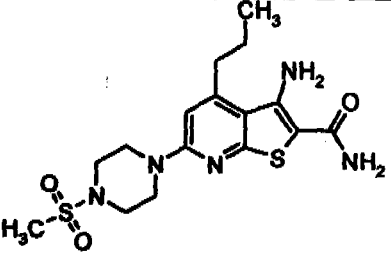
5 en la que R_1 y R_2 se definen en la presente memoria descriptiva, que son útiles como inhibidores de la actividad de quinasa del complejo de $\text{I}\kappa\text{B}$ quinasa (IKK). Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IKK que incluyen enfermedades inmunes, enfermedades inflamatorias y cáncer. Se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y

10 procedimientos para preparar estos compuestos.

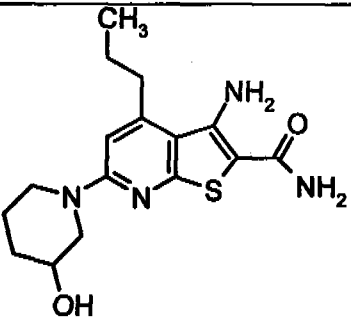
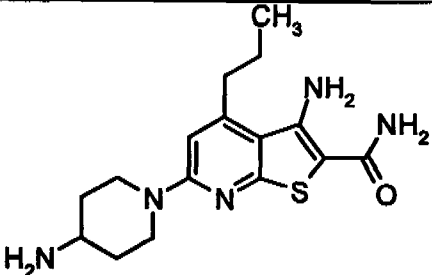
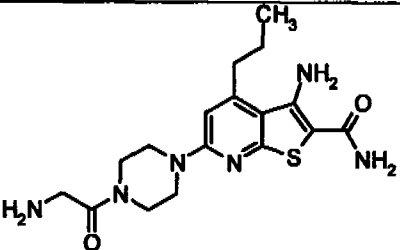
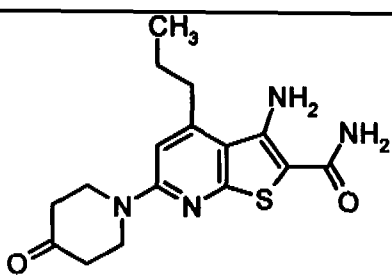
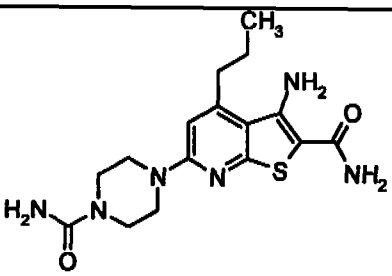
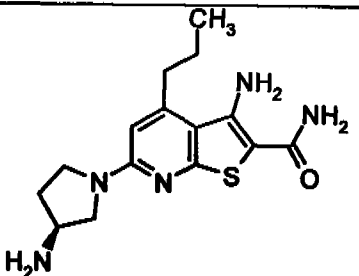
15

COLO 07612-841-007-3

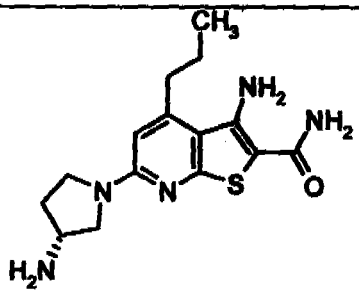
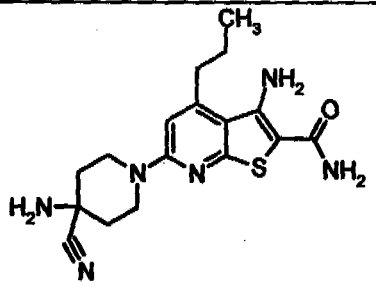
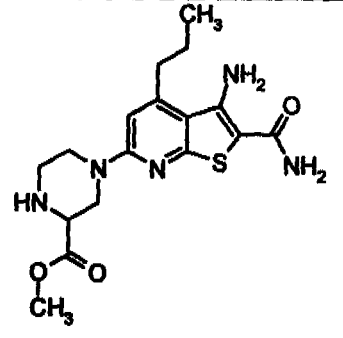
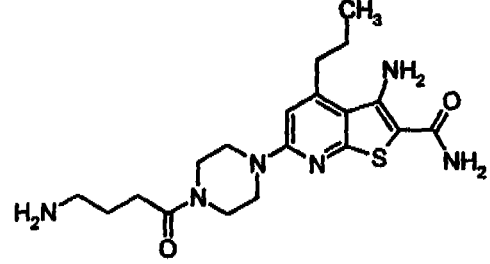
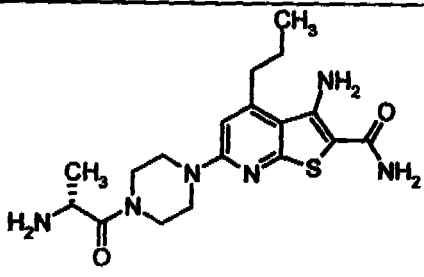
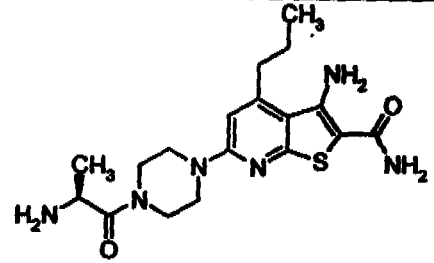
JMS\JMS\ID-130987\WPCL7612

IKK β IC ₅₀	Estructura
a	 <chem>CCCNc1c2c(c1)sc(c2N)N3CCCCC3O</chem>
a	 <chem>CCCNc1c2c(c1)sc(c2N)N3CCCCC3C(=O)N</chem>
b	 <chem>CCCNc1c2c(c1)sc(c2N)N3CCCCN3C</chem>
a	 <chem>CCCNc1c2c(c1)sc(c2N)N3CCCCN3</chem>
b	 <chem>CCCNc1c2c(c1)sc(c2N)N3CCCCN3S(=O)(=O)C</chem>

518
519

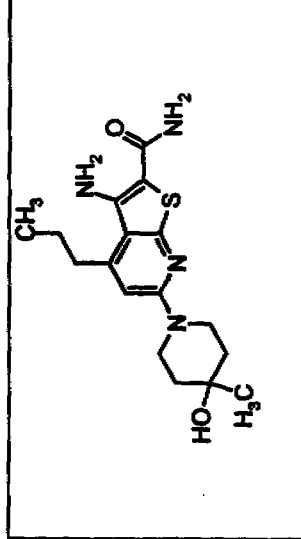
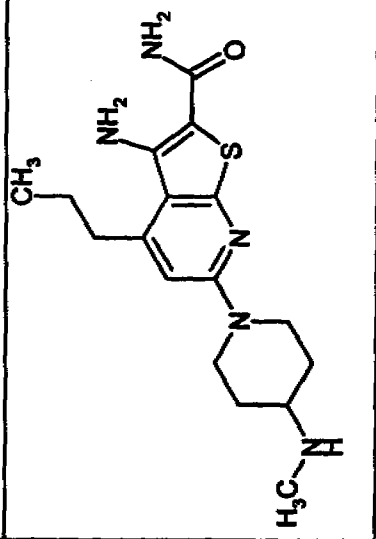
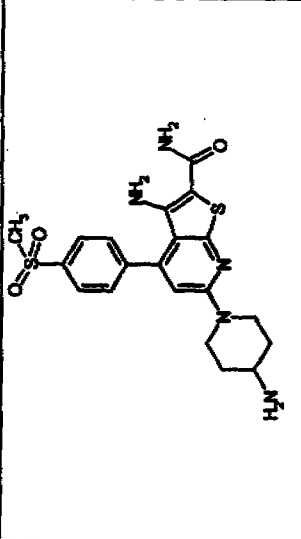
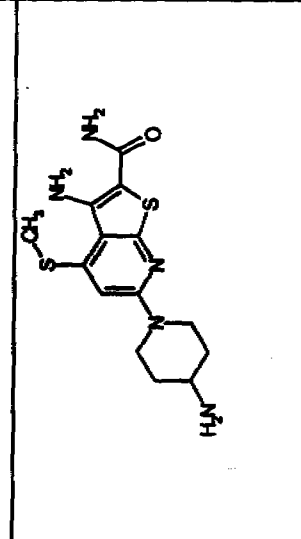
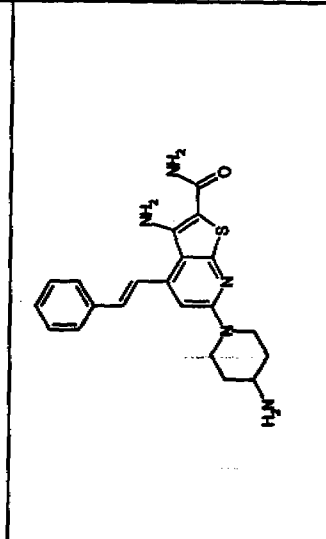
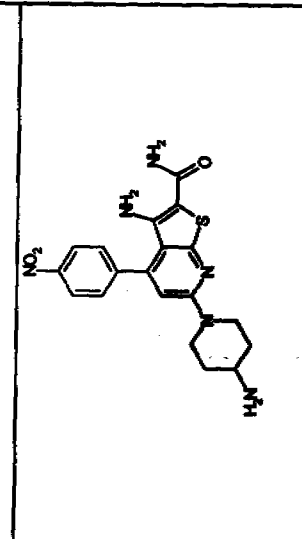
b	
a	
a	
a	
a	
b	

~~519~~
520

a		
a		
a		
a		
b		
b		

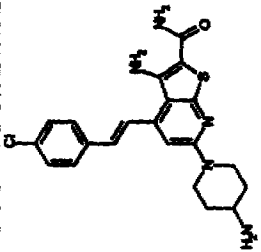
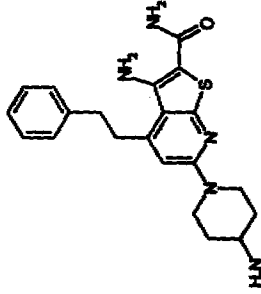
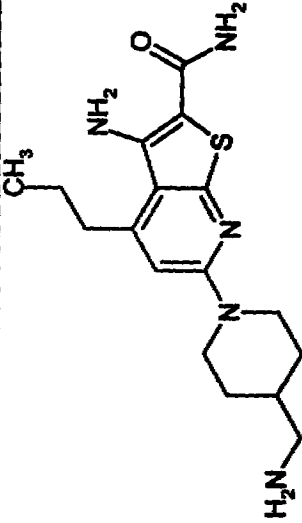
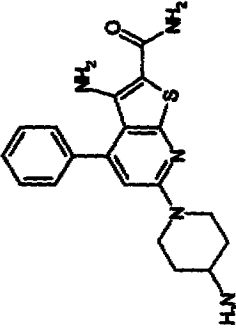
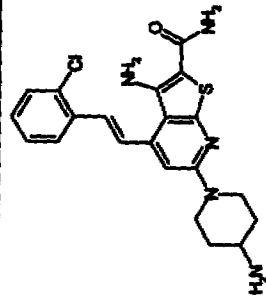
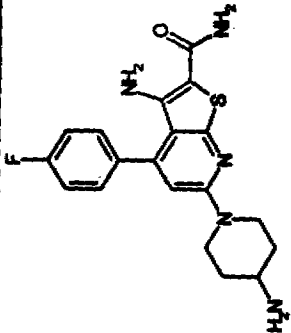
520
521

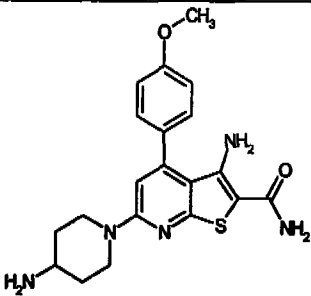
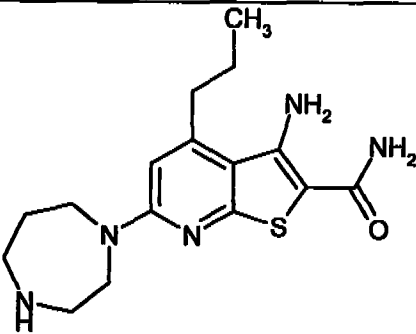
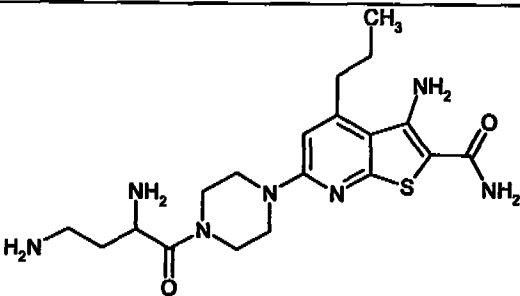
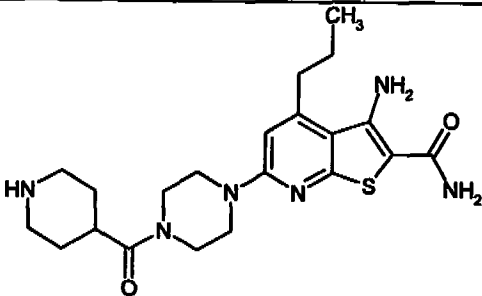
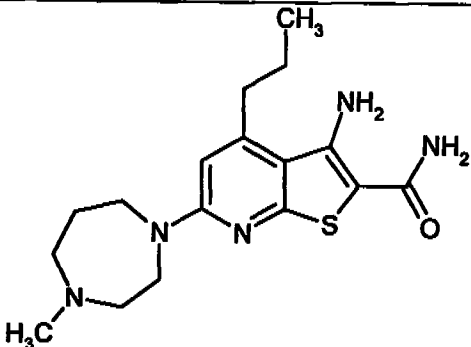
4

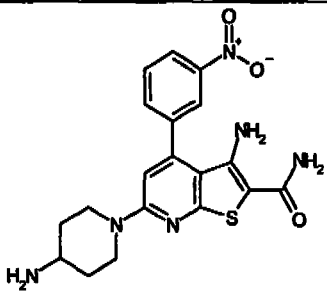
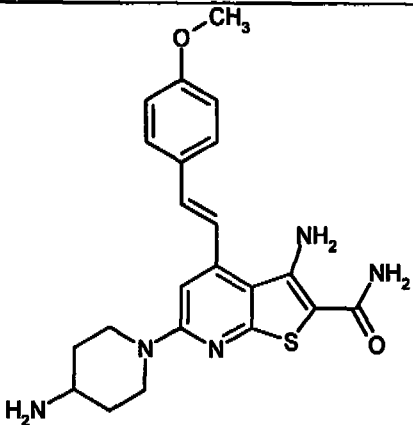
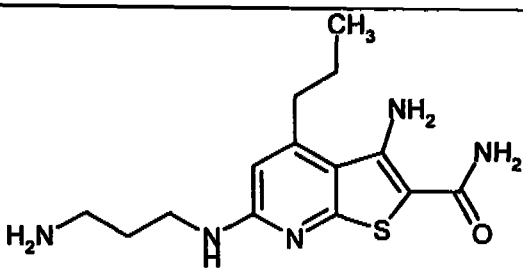
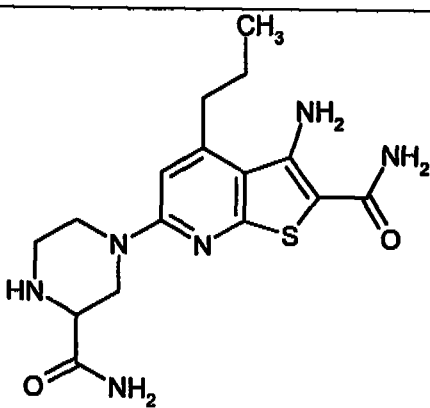
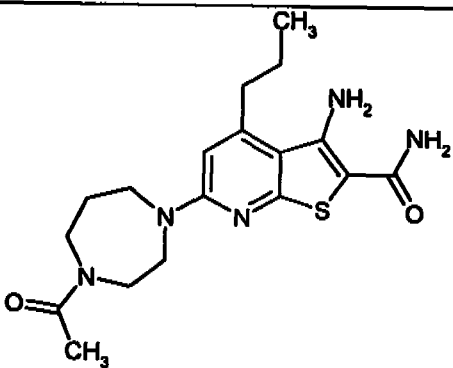
a	
a	
a	
a	
a	
a	

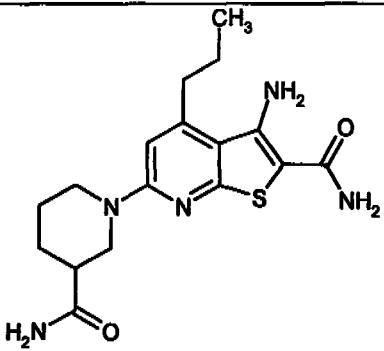
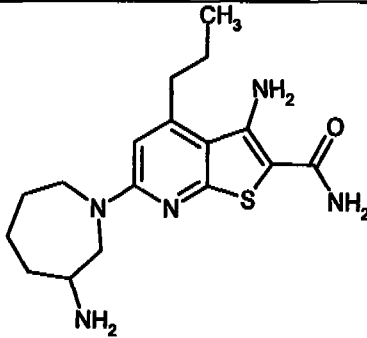
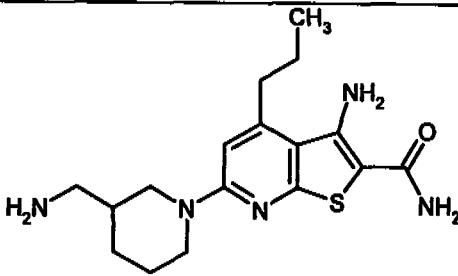
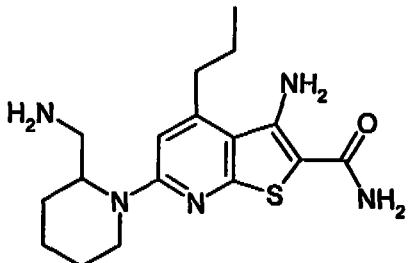
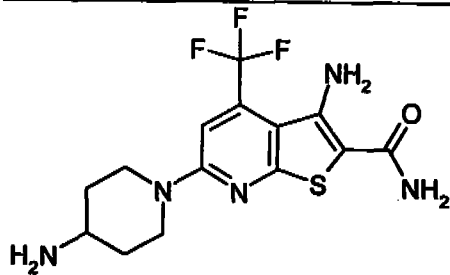
52A
522

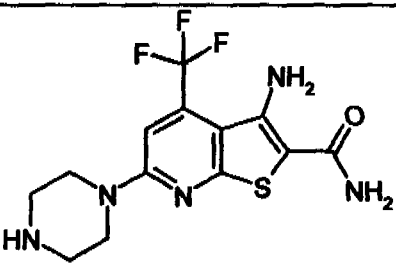
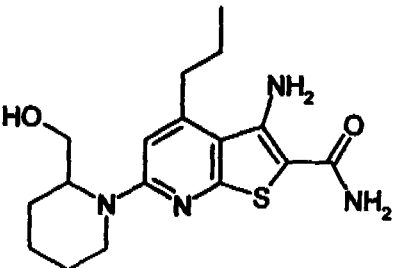
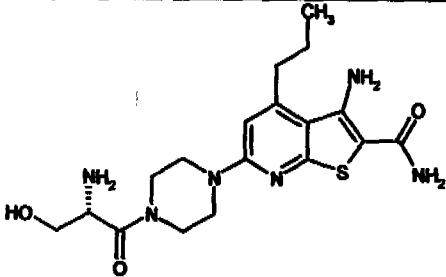
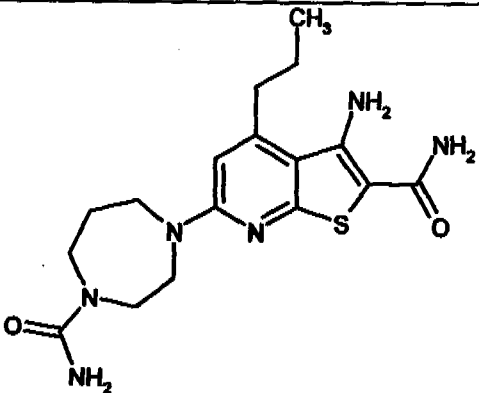
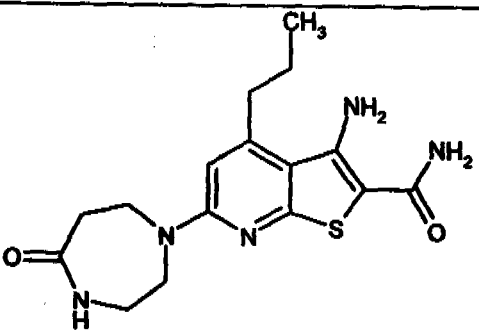
5

a	
a	
a	
a	
b	
b	

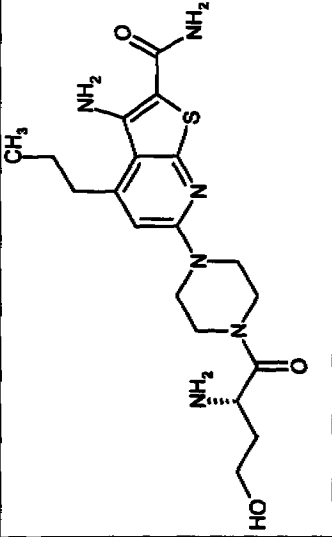
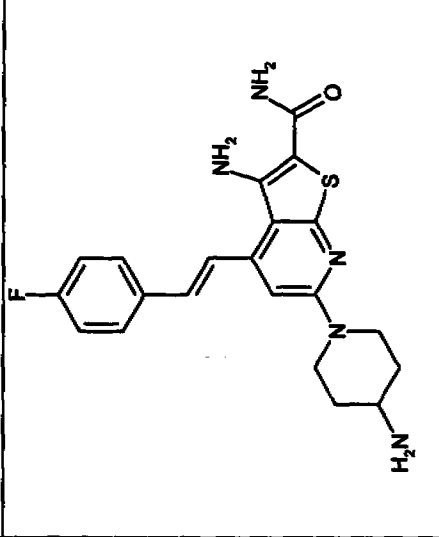
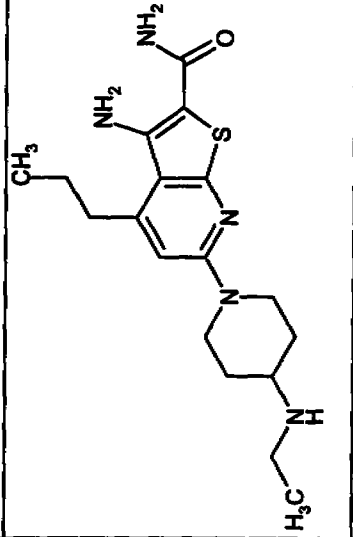
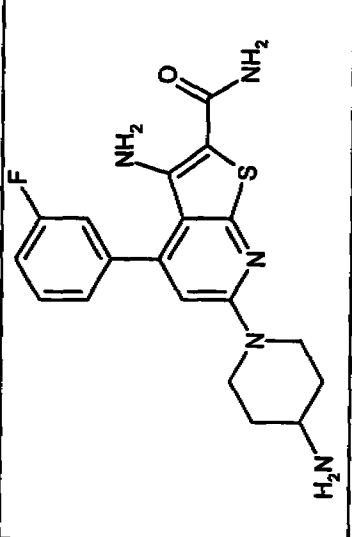
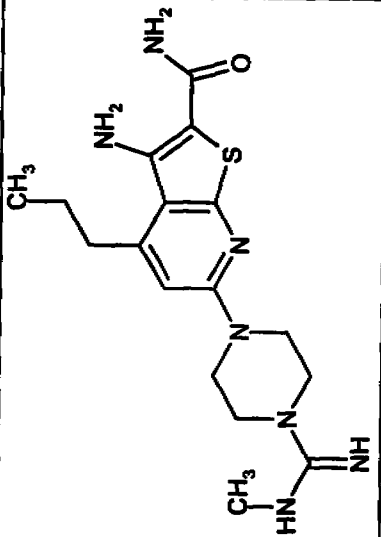
a		
a		
a		
b		
a		

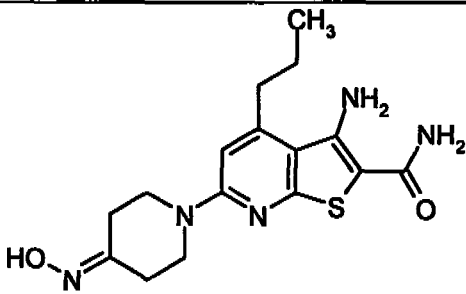
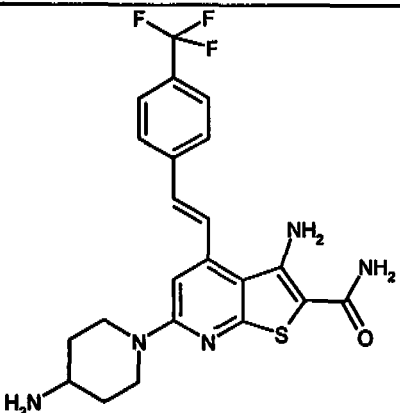
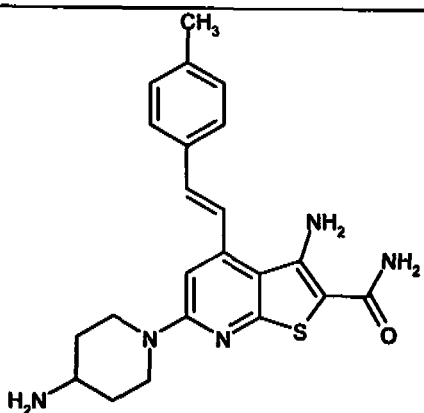
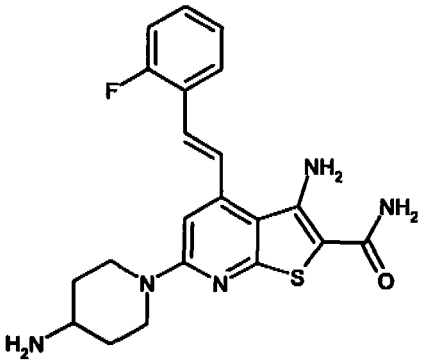
a	 <chem>Nc1nc2c(nc(s2C(=O)N)N1c3ccc([N+](=O)[O-])cc3)N4CCNCC4</chem>
a	 <chem>COc1ccc(/C=C/c2nc3c(nc(s3C(=O)N)N2)N4CCNCC4)cc1</chem>
b	 <chem>CCc1nc2c(nc(s2C(=O)N)N1)NCCCCN</chem>
b	 <chem>CCc1nc2c(nc(s2C(=O)N)N1)N3CCNC(=O)N3</chem>
a	 <chem>CCc1nc2c(nc(s2C(=O)N)N1)N3CCNC(=O)N3</chem>

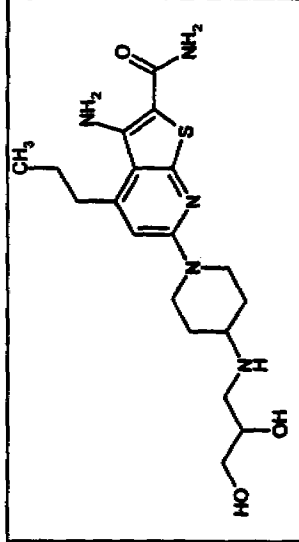
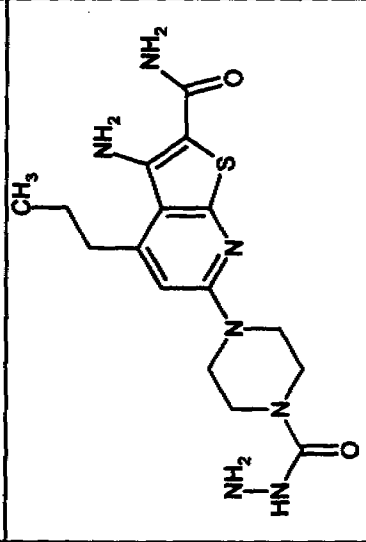
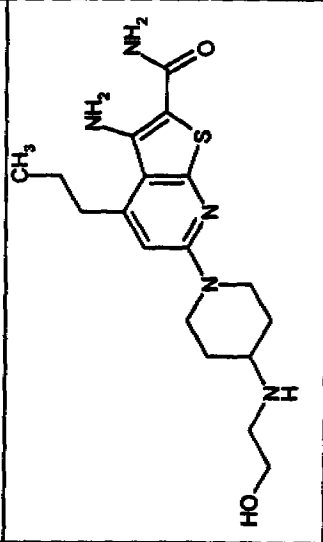
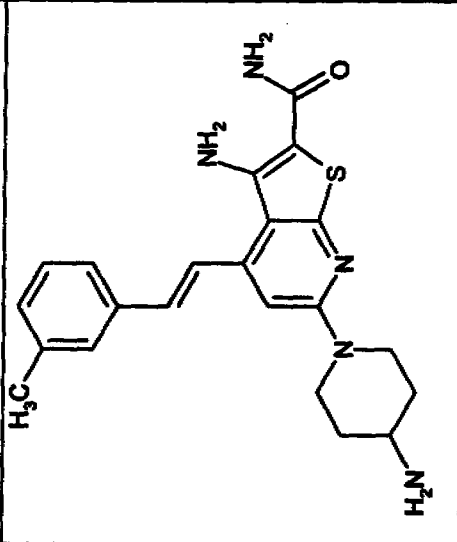
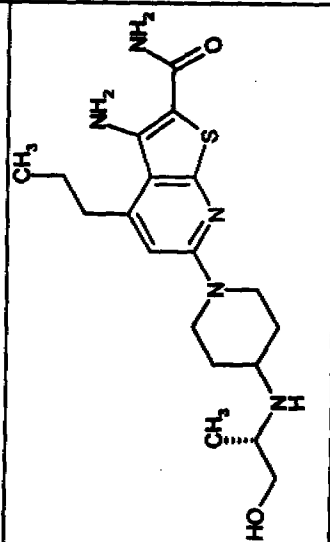
b	
b	
a	
b	
a	

a	
b	
a	
a	
a	

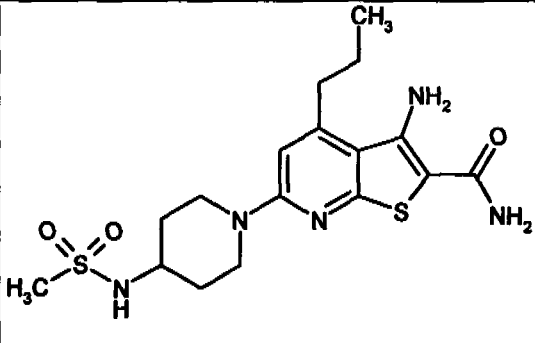
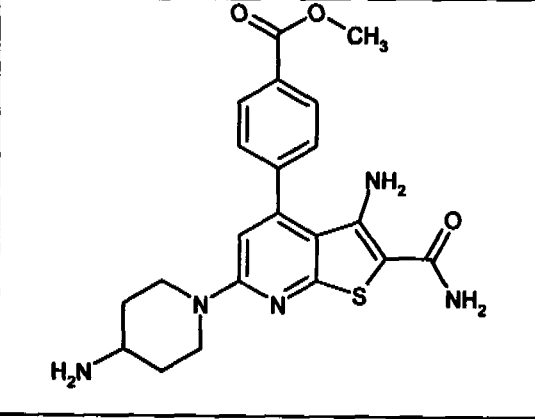
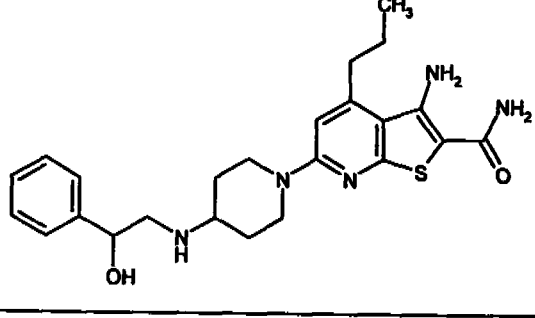
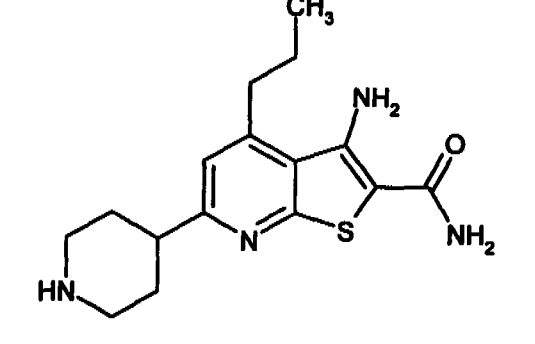
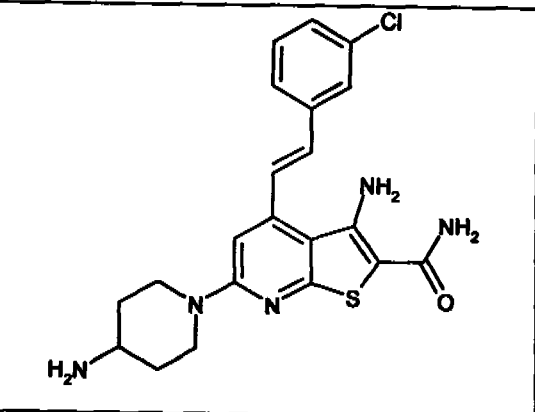
625
925

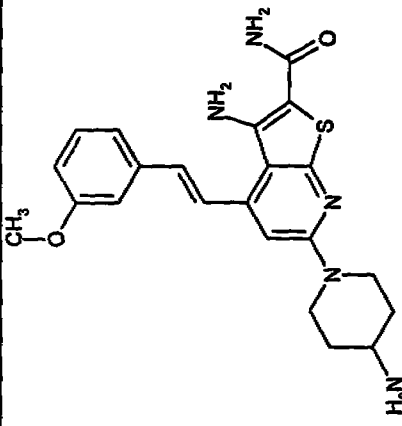
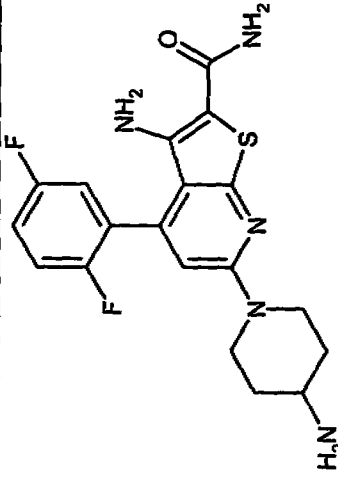
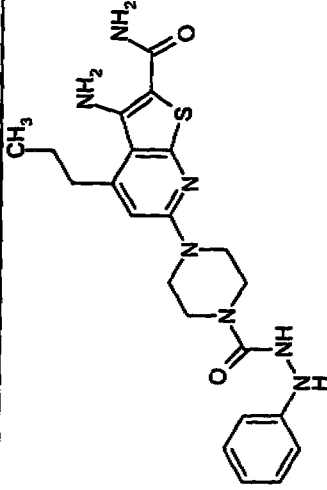
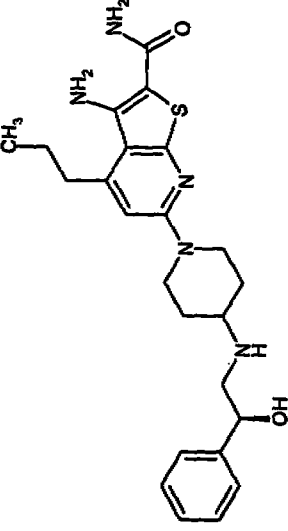
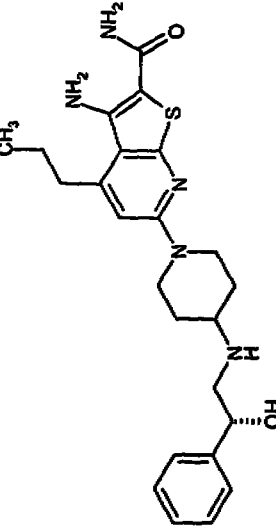
a	
a	
a	
a	
a	

a	
a	
a	
a	

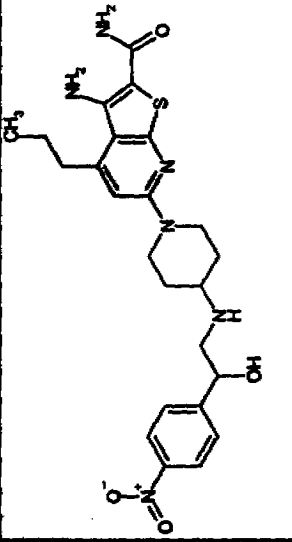
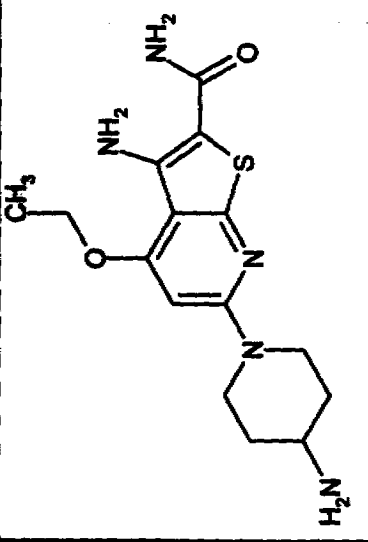
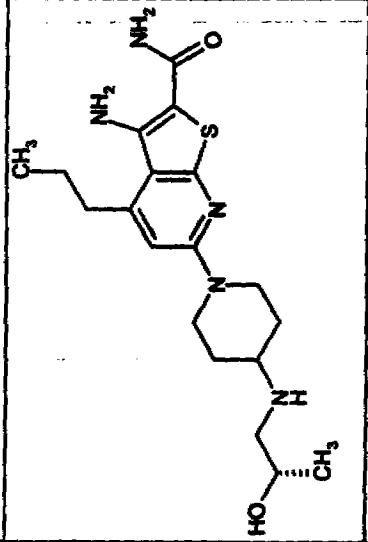
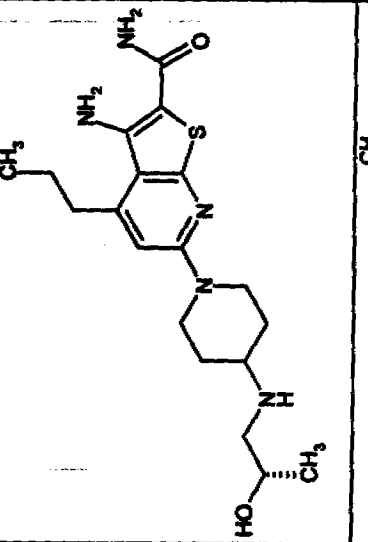
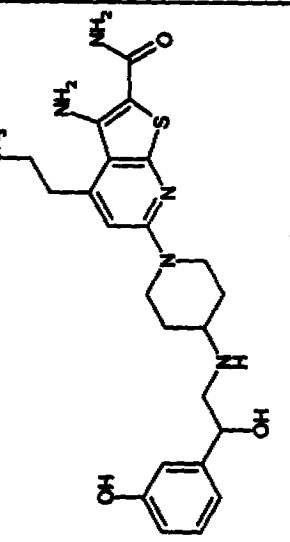
a	
a	
a	
a	
a	

528
529

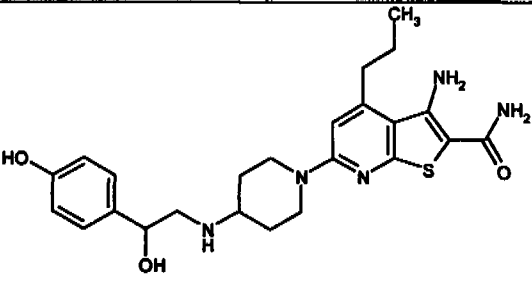
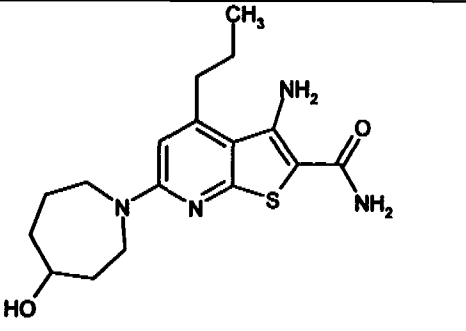
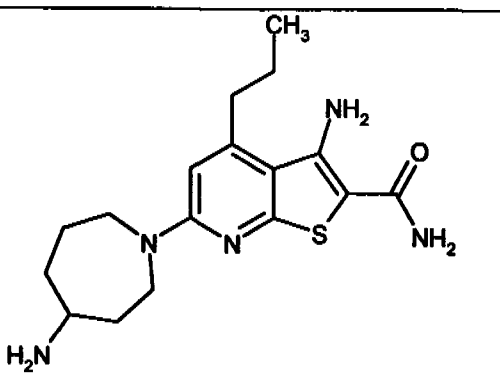
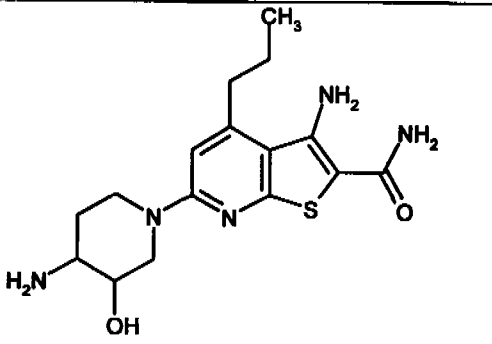
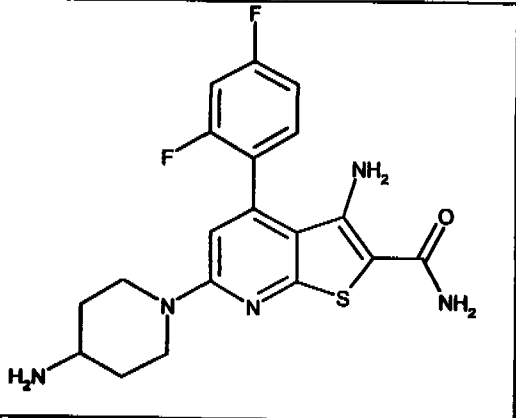
a	
a	
a	
a	
a	

a	
a	
a	
a	
a	

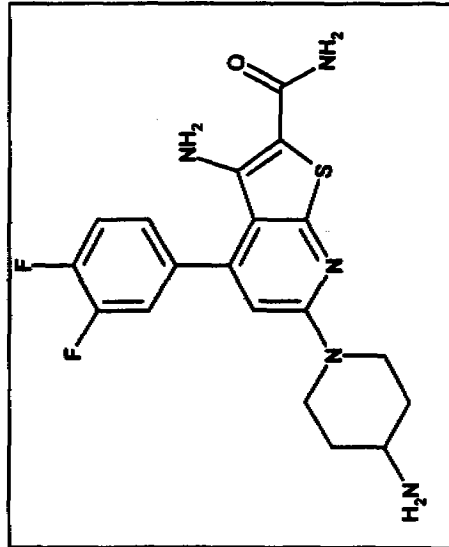
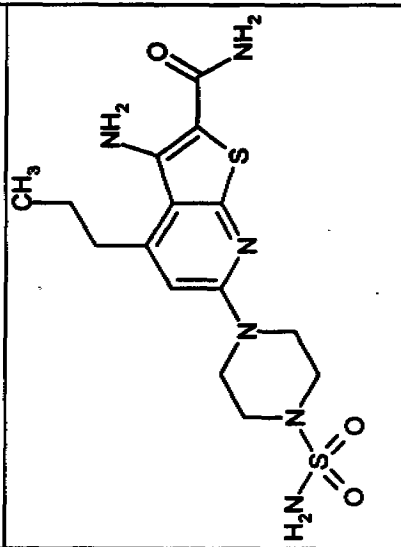
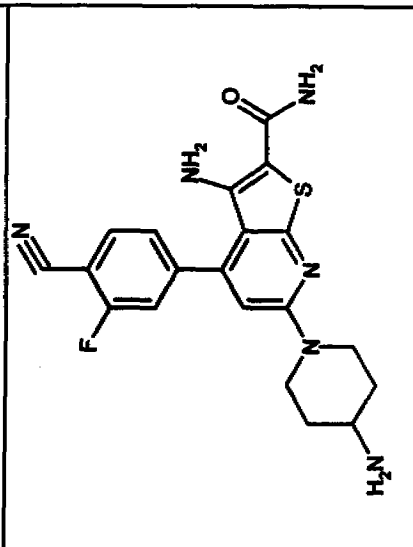
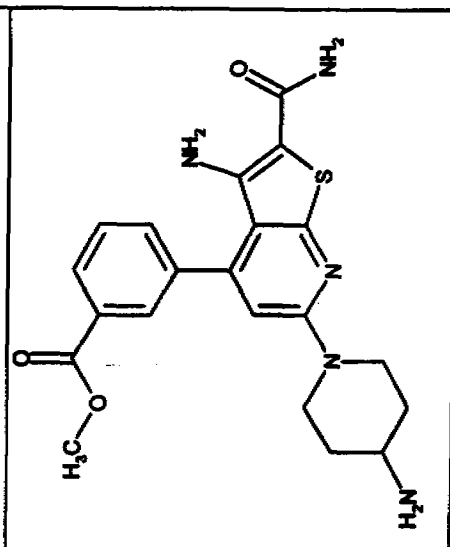
530
531

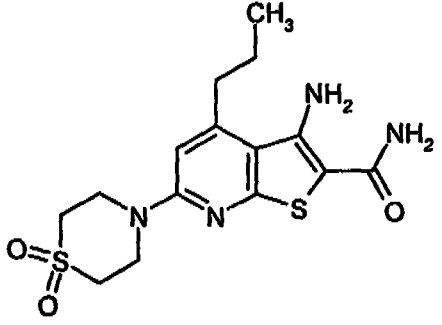
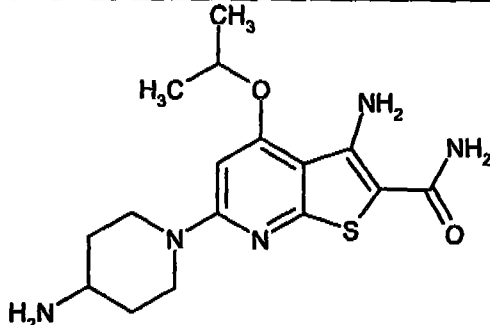
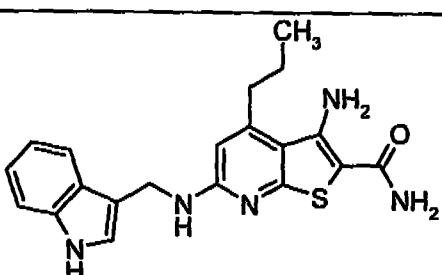
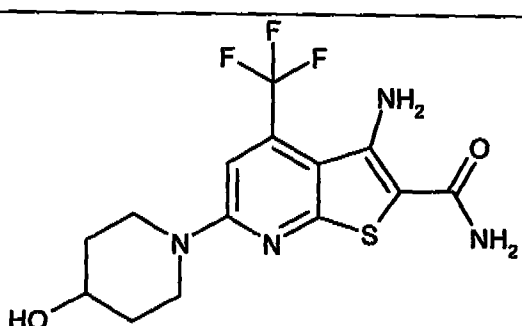
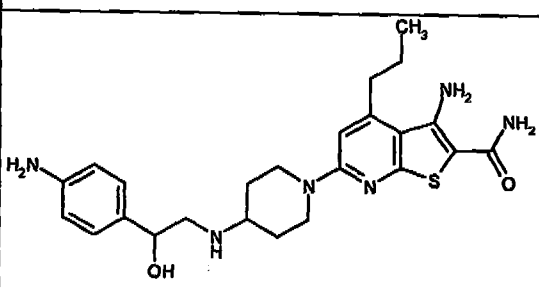
a		
a		
a		
a		
a		

531
532

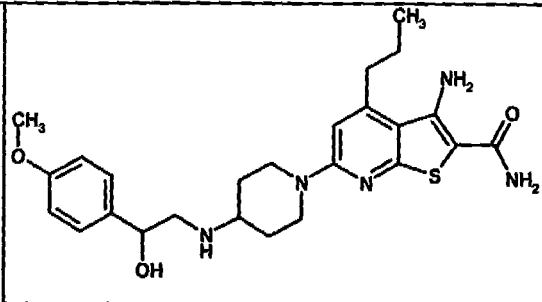
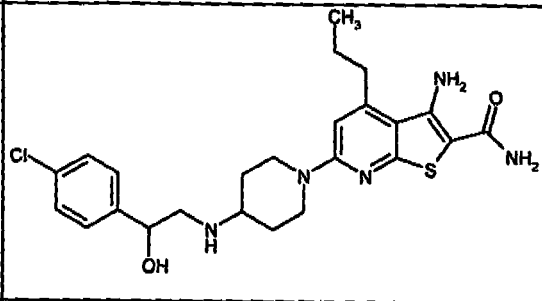
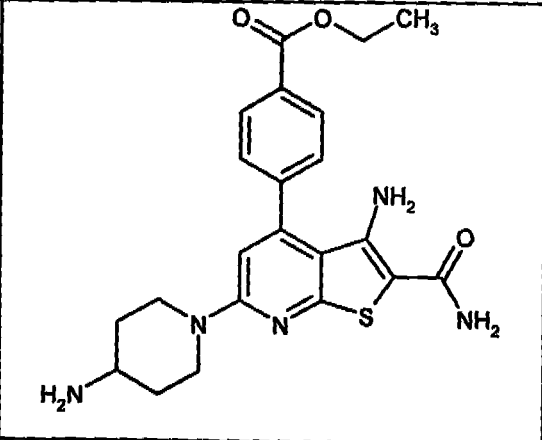
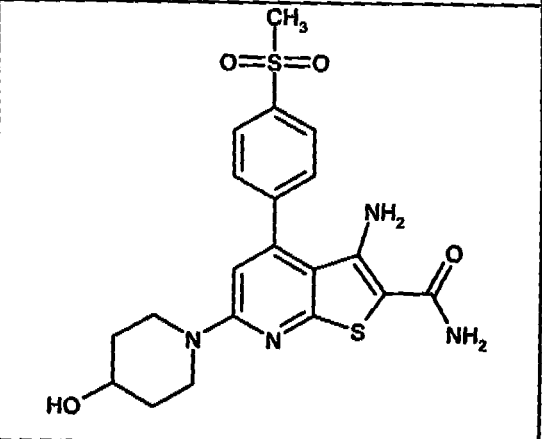
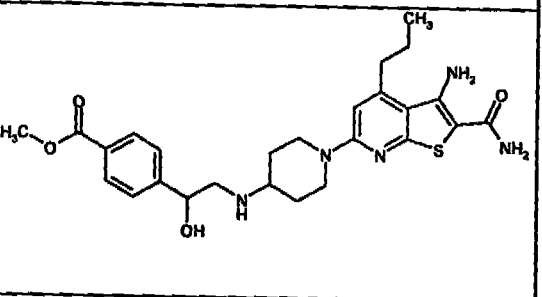
a		
a		
a		
a		
a		

533
534

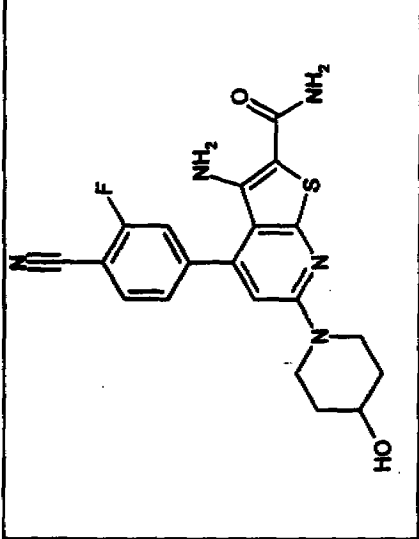
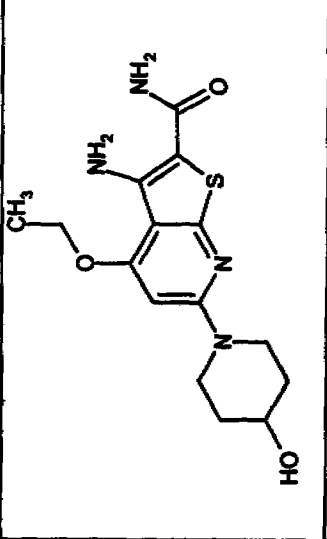
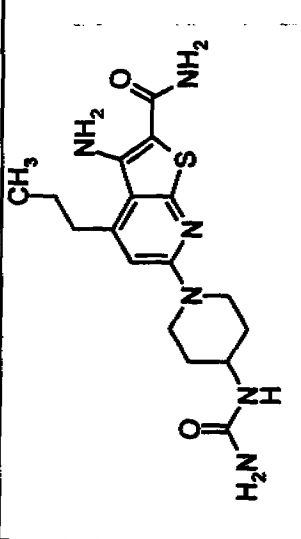
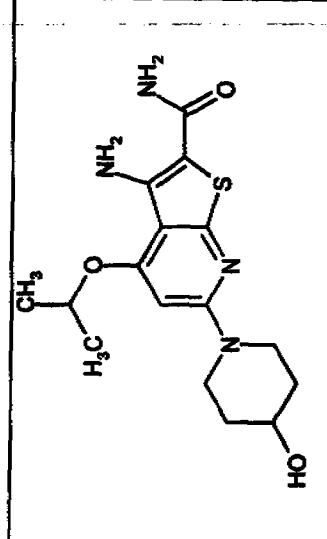
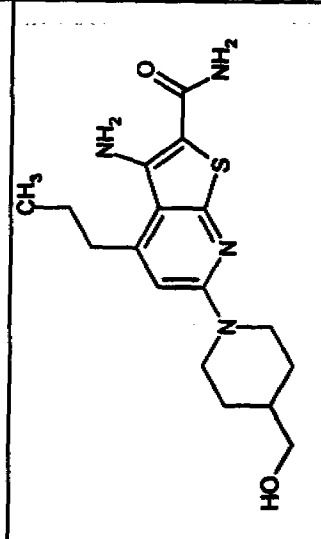
 <chem>Nc1cc(NC(=O)N)sc1-c2cc3c(cc2N)nc4cc(F)c(F)cc4n3C5CCNCC5</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C1)c2cc3c(cc2N)nc4cc(NC(=O)N)sc4n3C5C(N)C(=O)N5</chem>
 <chem>Nc1cc(NC(=O)N)sc1-c2cc3c(cc2N)nc4cc(N#N)cc4n3C5CCNCC5c6cc(F)c(C#N)cc6</chem>	 <chem>COC(=O)c1ccccc1-c2cc3c(cc2N)nc4cc(NC(=O)N)sc4n3C5C(N)C(=O)N5</chem>

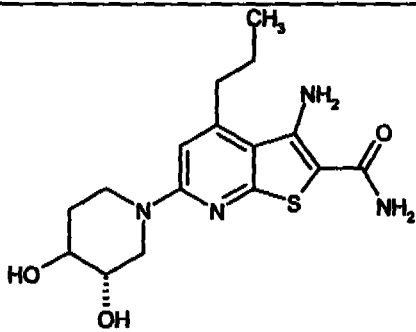
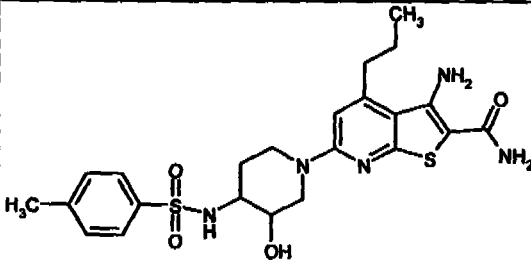
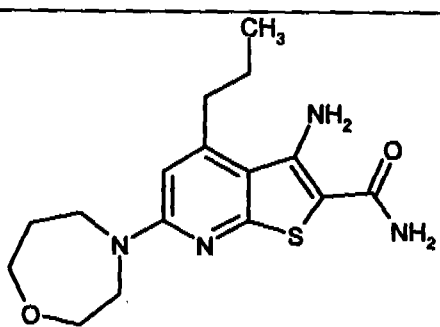
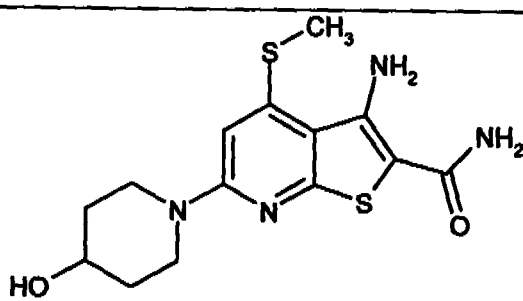
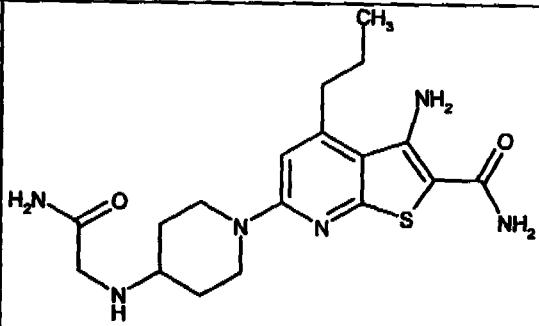
a	
a	
a	
a	
a	

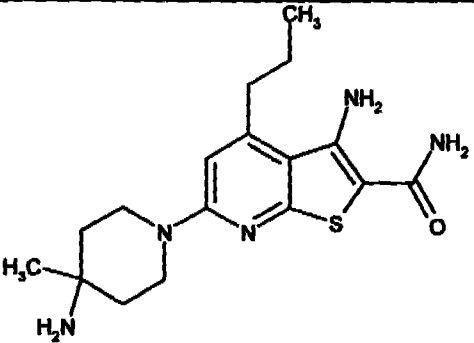
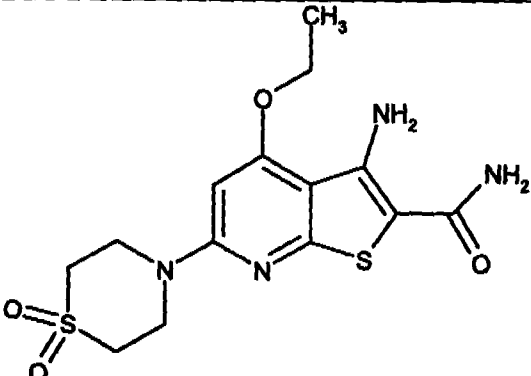
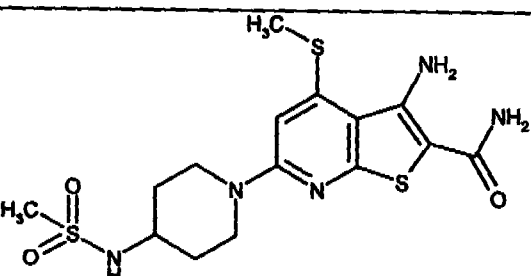
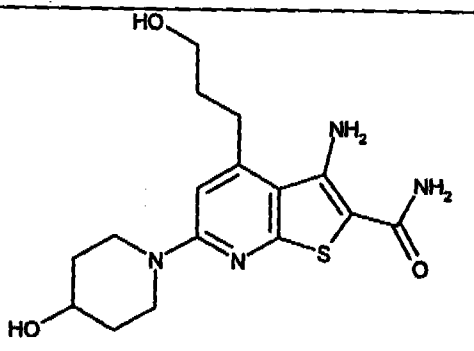
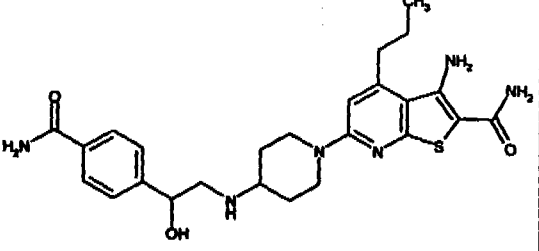
535
537

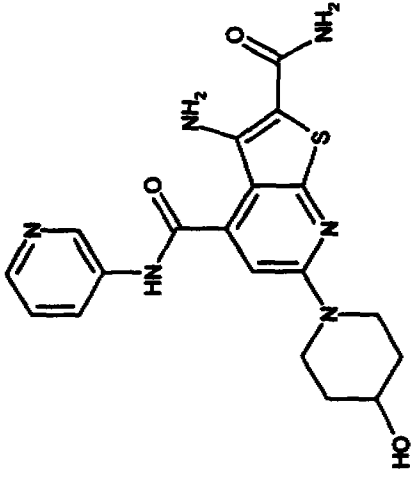
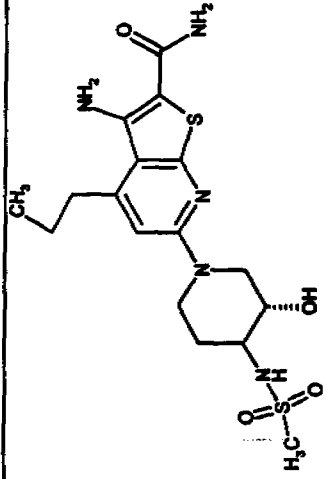
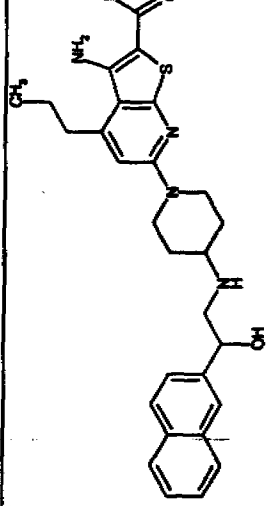
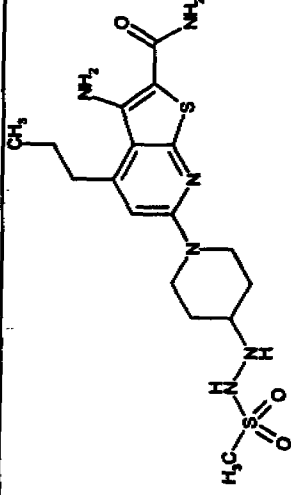
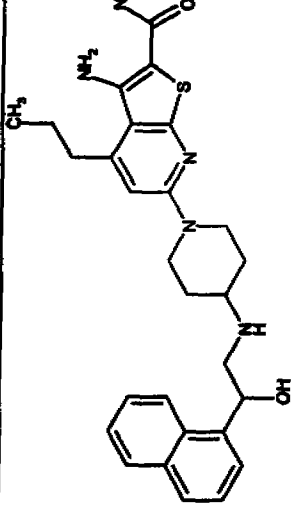
a	 <chem>COc1ccc(cc1)C(O)CNCCN2CCN(CC2)c3nc4c(s3)C(=O)NCC4N</chem>
a	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(O)CNCCN2CCN(CC2)c3nc4c(s3)C(=O)NCC4N</chem>
a	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)c2nc3c(s2)C(=O)NCC3NCCN4CCN(CC4)N</chem>
a	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nc3c(s2)C(=O)NCC3NCCN4CCN(CC4)O</chem>
a	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)C(O)CNCCN2CCN(CC2)c3nc4c(s3)C(=O)NCC4N</chem>

536
537

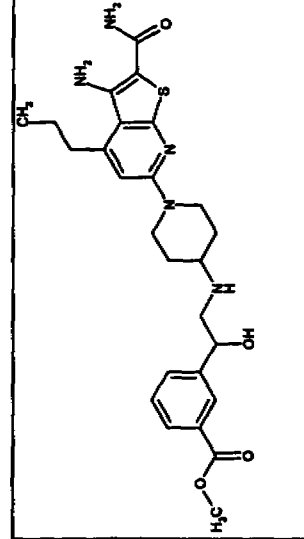
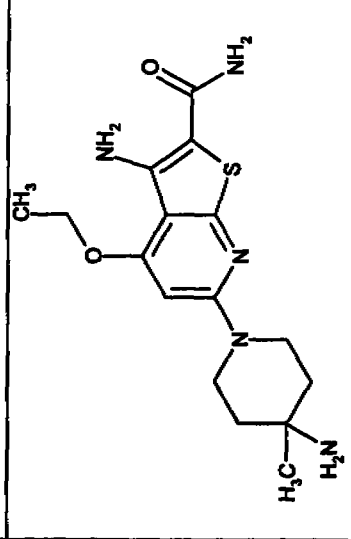
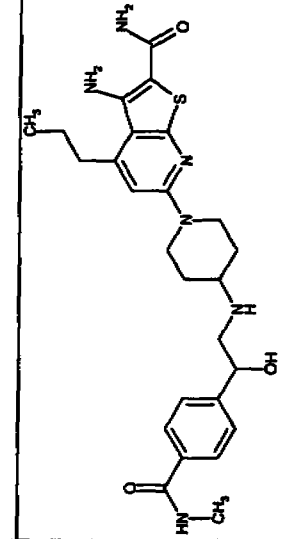
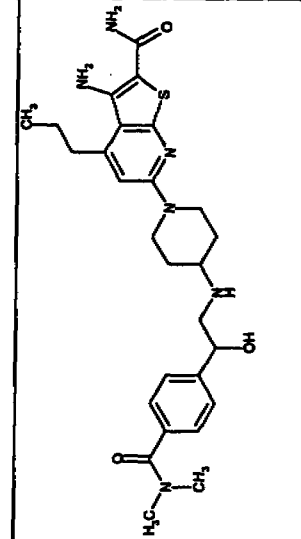
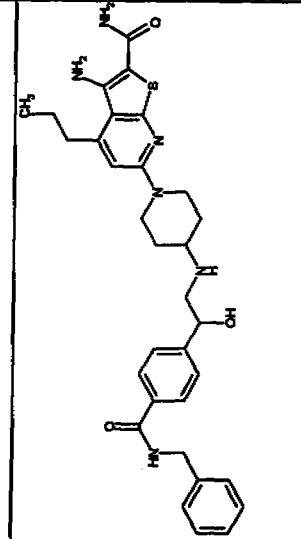
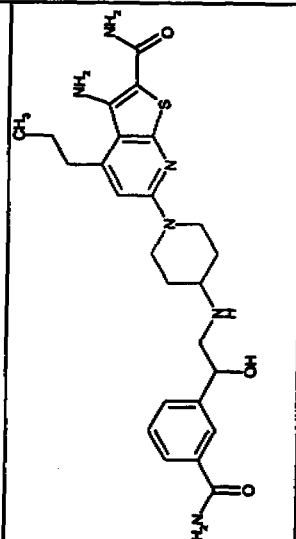
a	
a	
a	
a	
a	

a	
a	
a	
a	
a	

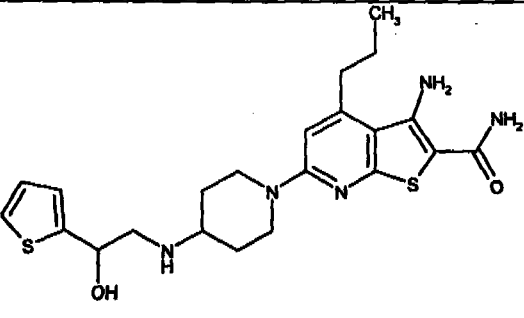
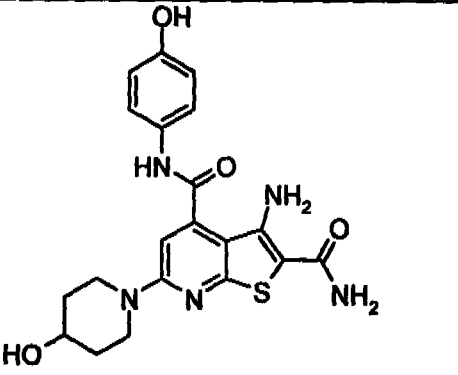
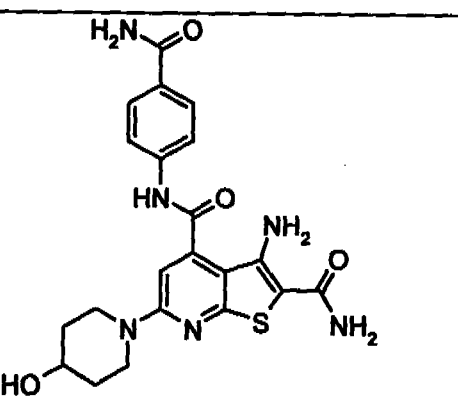
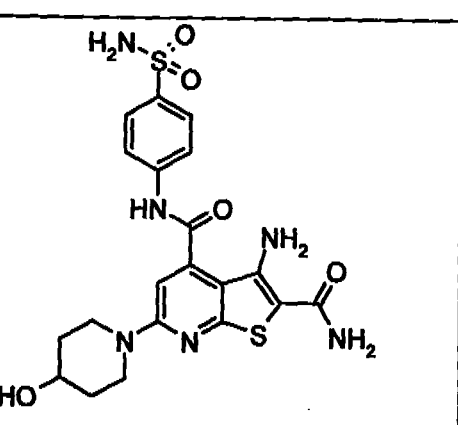
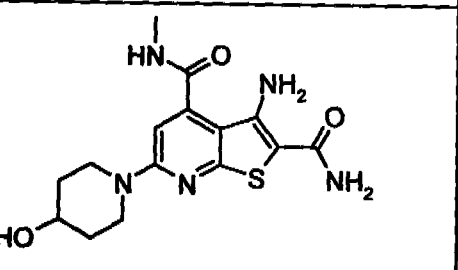
a	
a	
a	
a	
a	

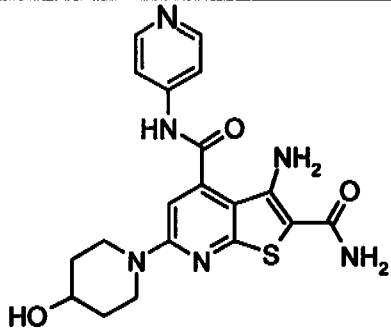
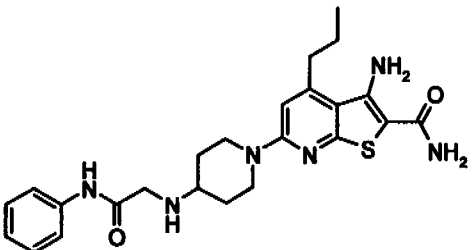
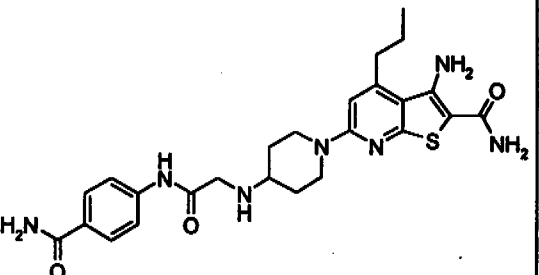
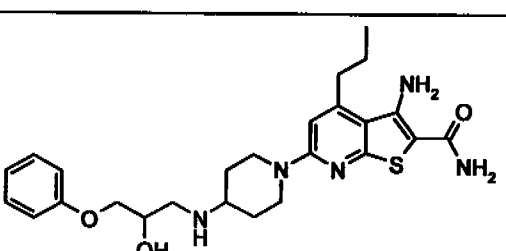
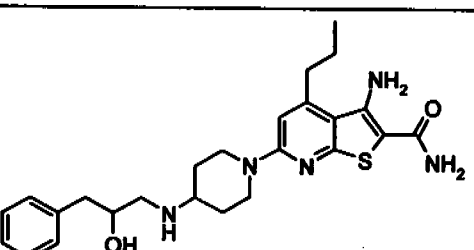
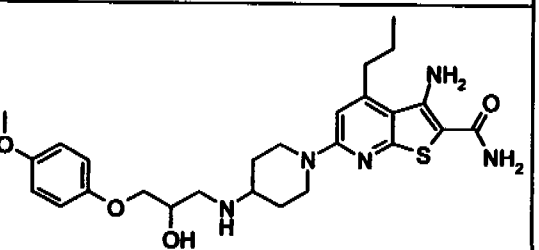
a	
a	
a	
a	
a	

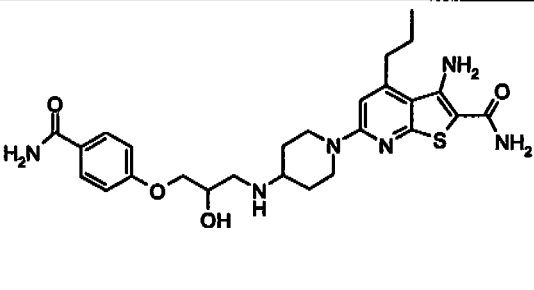
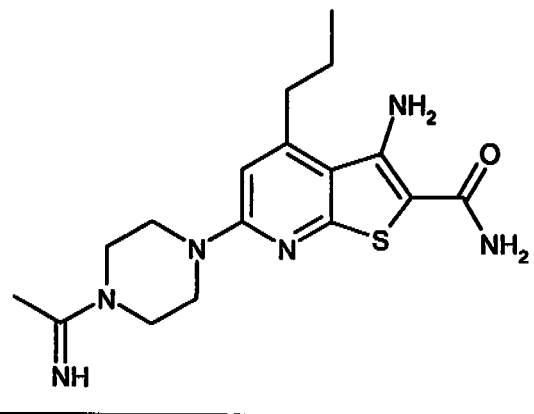
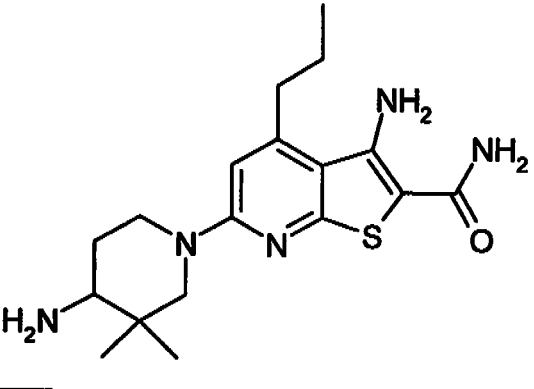
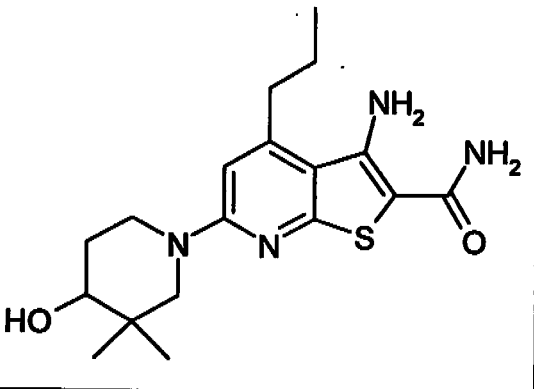
540
541

a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>
a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>
a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>
a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>
a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>
a	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)OCCN2CCCN(C2)c3cc4c(c5c3nc(=O)c(N)s5)CC(C)C</chem>

SH
542

a	
a	
a	
a	
a	

a	
a	
a	
a	
a	
a	

a	
a	
a	
a	

a: 1- 500 nM

b: > 501 nM and < 3000 nM

547
545

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-129793- -00006-0000

Fecha: 2008-07-23 16:57:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,042
FECHA : JULIO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664062	21/07/2008	50,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

066 07612-841-0073

44-38861-11

44-38861-11-1035

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

DATE 10-10-01 BY 60322 UCBAW

REASON: 25X

100%

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

DATE 10-10-01

BY 60322

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

100%

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

100%

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

100%

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

100%

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

DATE 10-10-01

BY 60322

UCBAW

100%



CR
2/18

D₁ 545
546

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/75145 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04,
A61K 31/505, 31/415, 31/425, 31/44, 31/50, C07D
498/04, 513/04, 471/04, 491/04 // (C07D 495/04, 333:00,
239:00) (C07D 495/04, 333:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/US99/14596

(22) International Filing Date: 28 June 1999 (28.06.1999)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
Not furnished 3 June 1999 (03.06.1999) US

(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
CHAD-0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott
Park, IL 60064-6050 (US).

(72) Inventors: ARENDSSEN, David, L.; 431 East Austin
Avenue, Libertyville, IL 60048 (US). BHATIA, Pramila;
1602 Mulberry Drive, Libertyville, IL 60048 (US).
BOYD, Steven, A.; 410 Lakeview Drive, Mundelein,
IL 60060 (US). CONDROSKI, Kevin, R.; 1112 Oak
Avenue, Evanston, IL 60202 (US). FREEMAN, Jennifer,
C.; 1908 Country Drive, #303, Grayslake, IL 60030
(US). GUNAWARDANA, Indranil, W.; 622 Nordic
Court, Libertyville, IL 60048 (US). LARTEY, Kraig;
3170 Grandville Avenue, Waukegan, IL 60085 (US).
MCCARTY, Catherine, M.; 231 Freeman Street, #1,
Brookline, MA 02446 (US). MORT, Nicholas, A.; 721
North Avenue, Waukegan, IL 60085 (US). PATEL,

Meena, V.; Tower 3, 605 West Madison Street, #3703,
Chicago, IL 60661 (US). STAEGER, Michael, A.; 4919
S. 35th Street, Greenfield, WI 53221 (US). STEWART,
Andrew, O.; 1289 Thornbury Lane, Libertyville, IL 60048
(US). STOUT, David, M.; 416 Elm Drive, Libertyville,
IL 60048 (US). ZHU, Gui-Dong; 1395 Almaden Lane,
Gurnee, IL 60030 (US).

(74) Agents: STRODE, Janelle, D. et al.; Abbott Laboratories,
Chad 0377/AP6D-2, 100 Abbott Park Road, Abbott Park,
IL 60064-6050 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

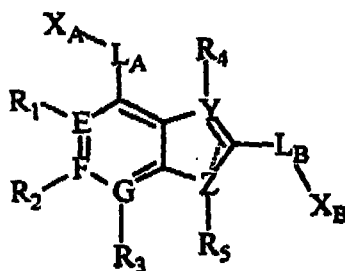
Published:

— With international search report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CELL ADHESION-INHIBITING ANTIINFLAMMATORY COMPOUNDS

WO 00/75145 A1



(I)

(57) Abstract: Compounds having formula (I) are useful for treating inflammation. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I), and methods of inhibiting/treating inflammatory diseases in a mammal.

546
547

The term "aminocarbonyl," as used herein, refers to an amino group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a carbonyl group, as defined herein.

5 The term "aminocarbonyloxy," as used herein, refers to an aminocarbonyl group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxy group, as defined herein.

The term "aminocarbonyloxymethylene," as used herein, refers to an aminocarbonyloxy group, as defined herein, appended to the parent molecular moiety through a methylene group, as defined herein.

10 The term "aryl" refers to a mono- or bicyclic carbocyclic ring system having one or two aromatic rings. The aryl group can also be fused to a cyclohexane, cyclohexene, cyclopentane or cyclopentene ring. The aryl groups of this invention can be optionally substituted.

The term "carbonyl," as used herein, refers to a -C(O)- group.

15 The term "carbonyloxy," as used herein, refers to a carbonyl group as defined herein, appended to the parent molecular moiety through an oxy group, as defined herein.

The term "cycloalkyl" as used herein refers to a monovalent saturated cyclic hydrocarbon group of 3-12 carbons derived from a cycloalkane by the removal of a single hydrogen atom.

20 The term "ethylenedioxy," as used herein, refers to a -O(CH₂)₂O- group wherein the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the parent molecular moiety through one carbon atom forming a 5 membered ring or the oxygen atoms of the ethylenedioxy group are attached to the parent molecular moiety through two adjacent carbon atoms forming a six membered ring.

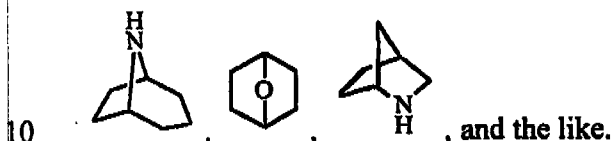
25 The terms "halo" or "halogen" as used herein refers to F, Cl, Br, or I.

The term "heterocycle" represents a represents a 4-, 5-, 6- or 7-membered ring containing one, two or three heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur. The 4- and 5-membered rings have zero to two double bonds and the 6- and 7-membered rings have zero to three double bonds. The term
30 "heterocycle" also includes bicyclic, tricyclic and tetracyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to one or two rings independently selected from an aryl ring, a cyclohexane ring, a cyclohexene ring, a cyclopentane ring, a cyclopentene ring or another monocyclic heterocyclic ring. Heterocycles include acridinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, biotinyl, cinnolinyl, dihydrofuryl,
35 dihydroindolyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dithiazolyl, furyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolidinyl,

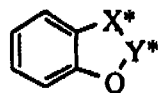
547
548

isothiazolyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinolinyl, quinoxaloyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, triazolyl, and the like.

Heterocyclics also include bridged bicyclic groups where a monocyclic heterocyclic group is bridged by an alkylene group such as



Heterocyclics also include compounds of the formula



where X^* is selected from $-CH_2-$, $-CH_2O-$ and $-O-$, and Y^* is selected from $-C(O)-$ and $-(C(R'')_2)_v-$, where R'' is hydrogen or alkyl of one to four carbons, and v is 1-3.

These heterocycles include 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, and the like. The heterocycle groups of this invention can be optionally substituted.

The term "oxo," as used herein, refers to $=O$.

The term "oxy," as used herein, refers to $-O-$.

The term "methylene," as used herein, refers to a $-CH_2-$ group.

The term "perfluoroalkyl" as used herein refers to an alkyl group in which all of the hydrogen atoms have been replaced by fluoride atoms.

The term "phenyl" as used herein refers to a monocyclic carbocyclic ring system having one aromatic ring. The aryl group can also be fused to a cyclohexane or cyclopentane ring. The phenyl groups of this invention can be optionally substituted.

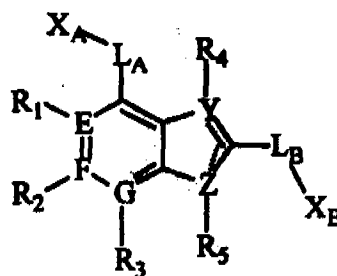
The term "pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein represents those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals with undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention.

The term "prodrug," as used herein, represents compounds which are rapidly transformed in vivo to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in

548
549

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having Formula I



I,

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, where the symbol --- represents a single bond or a double bond, provided that when one bond is a double bond, the adjacent bond is a single bond;

E, F, and G are independently selected from

- (1) carbon,
- (2) nitrogen, and
- (3) $\text{N}^+\text{-O}^-$,

provided that at least one of E, F or G is nitrogen or $\text{N}^+\text{-O}^-$, and

further provided that at least one of E, F or G is carbon;

Y and Z are independently selected from

- (1) carbon,
- (2) nitrogen,
- (3) oxygen, and
- (4) S(O)_t , where t is an integer 0-2,

provided that at least one of Y or Z is other than carbon;

L_A is selected from

- (1) a covalent bond,
- (2) -O- ,
- (3) $\text{-S(O)}_t\text{-}$,
- (4) $\text{-NR}_6\text{-}$ where R_6 is selected from

(a) hydrogen,

(b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2

substituents independently selected from,

- (i) aryl and
- (ii) cycloalkyl of three to ten carbons,
- (c) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons, and
- 35 (d) cycloalkyl of three to ten carbons,
- (5) -C(W)- where W is selected from
- (a) O and
- (b) S, and
- (6) alkenylene;
- 40 X_A is selected from
- (1) halo,
- (2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
- 45 (a) oxo,
- (b) cycloalkyl of three to ten carbons,
- (c) -CO₂R, where R, is selected from
- (i) hydrogen and
- (ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or
- 50 2 substituents independently selected from
- aryl and
- cycloalkyl of three to ten carbons,
- (d) -NR_aR_b where R_a and R_b are independently selected from
- (i) hydrogen,
- 55 (ii) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
- OH,
- aryl,
- heterocycle,
- 60 cycloalkyl of three to ten carbons, and
- NR_AR_B where R_A and R_B are independently selected from
- hydrogen and
- alkyl of one to six carbons optionally
- 65 substituted with 1 or 2 substituents selected from -OH,

550
537

70

- (iii) alkanoyl where the alkyl part is of one to ten carbons,
- (iv) cycloalkyl of three to ten carbons,
- (v) alkoxy,
- (vi) heterocycle, and
- (vii) aryl,

where (vi) and (vii) are substituted with 1 or 2 substituents independently selected from

75

alkyl of one to six carbons and
halo,

- (e) $-C(W)R_{10}$ where W is previously defined and R_{10} is selected from

80

- (i) hydrogen,
- (ii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, or 2 substituents independently selected from aryl and cycloalkyl of three to ten carbons,

85

- (iii) $-NR_8R_9$, and
- (iv) $-OR_7$,

- (f) $-OH$,

- (g) aryl, and

- (h) heterocycle,

where (g) and (h) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from

90

- (i) alkyl of one to twenty carbons,
- (ii) $-NR_8R_9$,
- (iii) alkoxy of one to ten carbons,
- (iv) thioalkoxy of one to ten carbons,
- (v) halo,
- (vi) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- (vii) alkenyl of two to ten carbons,
- (viii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from alkoxy of one to ten carbons and $-OH$,

95

100

- (ix) $-CO_2R_7$,
- (x) aryl, and
- (xi) $-CHO$,

55A
552

- 105 (3) cycloalkyl of three to ten carbons,
(4) aryl,
(5) heterocycle
where (4) and (5) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents
independently selected from
- 110 (a) alkyl of one to twenty carbons,
(b) alkyl of one to ten carbons substituted with 1, 2, or 3 substituents
independently selected from
- 115 (i) -OR₁₁ where R₁₁ is selected from
hydrogen,
-C(W)R₁₂ where R₁₂ is selected from
alkyl of one to ten carbons,
cycloalkyl of three to ten carbons,
aryl, and
heterocycle, and
heterocycle optionally substituted with 1, 2, 3, or 4
substituents independently selected from
- 120 -OH and
alkyl of one to six carbons optionally
substituted with 1 or 2 substituents selected
from -OH,
- 125 (ii) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or
2 substituents independently selected from
alkoxy and
alkoxyalkoxy,
- 130 (iii) spiroalkyl of three to ten carbons, and
(iv) halo,
- (c) alkoxy of one to ten carbons optionally substituted with 1 or
2 substituents independently selected from
- 135 (i) alkoxy and
(ii) alkoxyalkoxy,
- (d) thioalkoxy of one to ten carbons,
(e) halo,
(f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
(g) alkenyl of two to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
substituents independently selected from

552
553

- 140 (i) $-C(W)R_{10}$ and
(ii) $-C(W)R_{12}$,
(h) $-CO_2R_7$,
(i) $-NR_8R_9$,
(j) aryl,
(k) $-C(W)R_{12}$,
145 (l) $-CHO$,
(m) $-C(O)NR_8R_9$,
(n) $-CN$,
(o) heterocycle optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from
150 (i) alkyl of one to ten carbons and
(ii) perfluoroalkyl of one to three carbons,
(p) $-C(W)R_{10}$,
(q) ethylenedioxy, and
(r) $-OCF_3$,
155 (6) $-OR_7$,
(7) hydrogen, and
(8) $-NR_8R_9$;

 L_B is selected from
160 (1) a covalent bond,
(2) $-O-$,
(3) $-S(O)_1-$,
(4) $-NR_6-$,
(5) $-C(W)-$, and
165 (6) $-C(=NR_{13})-$ where R_{13} is selected from
(a) hydrogen,
(b) $-NO_2$,
(c) $-CN$, and
(d) $-OR_{14}$ where R_{14} is selected from
170 (i) hydrogen,
(ii) aryl, and
(iii) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from aryl and

553
554

175

$-C(O)R_{15}$, where R_{15} is selected from
hydrogen,
-OH,
alkoxy, and
 $NR_A R_B$;

180

X_2 is selected from

185

- (1) hydrogen,
(2) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from

190

- (a) $-CO_2 R_7$,
(b) $-NR_A R_9$,
(c) $-C(W)NR_A R_9$,
(d) heterocycle,
(e) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from

195

- (i) alkyl of one to ten carbons,
(ii) $-NO_2$, and
(iii) $-NR_A R_9$,
(f) $-OR_{16}$ where R_{16} is selected from
(i) hydrogen and
(ii) $-C(W)NR_A R_9$, and
(g) $-NR_A C(W)NR_A R_9$,

200

- (3) alkenyl of two to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from

- (a) $-C(W)NR_A R_9$,
(b) $-CO_2 R_7$, and
(c) heterocycle,

205

- (4) $-NR_{17} R_{18}$ where R_{17} and R_{18} are independently selected from

- (a) hydrogen,
(b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from
(i) -OH,
(ii) $-C(W)R_{10}$,
(iii) $-NR_A C(=NR_{13})NR_B R_{19}$, where R_A , R_B , and R_{13} are previously defined and R_{19} is selected from

210

554
555

hydrogen,
alkyl of one to ten carbons, and
-NO₂,

- 215 (iv) heterocycle,
(v) aryl,
(vi) halo, and
(vii) -NR_AR_B,
- (c) alkoxy,
220 (d) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently
selected from
(i) halo,
(ii) alkyl of one to ten carbons,
(iii) alkoxy of one to ten carbons, and
(iv) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- 225 (e) heterocycle,
(f) -NR_AR_B,
(g) -C(O)R₂₀ where R₂₀ is selected from
(i) hydrogen,
(ii) alkyl of one to ten carbons,
230 (iii) -OR₁₂, and
(iv) -NR_AR_B,
- (h) cycloalkyl of three to ten carbons, and
(i) -OH,
- 235 (5) alkoxy,
(6) -OH,
(7) -NR_AC(=NR₁₃)NR_BR₁₉,
(8) -C(W)NR_AR_B,
(9) aryl,
(10) heterocycle,
- 240 where (9) and (10) can be optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents
independently selected from
(a) halo,
(b) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1, 2, or 3
substituents independently selected from
245 (i) halo,
(ii) alkoxy of one to ten carbons,

555
556

- 250 (iii) $-NR_A R_B$,
(iv) $-OH$,
(v) $-CO_2 R_7$,
(vi) $-C(W)NR_A R_B$, and
(vii) aryl,
- (c) $-NR_A R_B$,
(d) alkoxy of one to ten carbons,
(e) thioalkoxy of one to ten carbons,
255 (f) perfluoroalkyl of one to three carbons,
(g) $-OH$,
(h) $-C(W)NR_A R_7$,
(i) $-CO_2 R_7$,
(j) $-NR_A C(W)OR_{21}$ where R_A is previously defined and R_{21} is selected
260 from
(i) alkyl of one to ten carbons optionally substituted with 1 or 2
substituents selected from
aryl and
cycloalkyl of three to ten carbons,
265 (ii) aryl, and
(iii) cycloalkyl of three to ten carbons,
(k) alkenyl of two to ten carbons,
(l) heterocycle,
(m) aryl, and
270 (n) $-NO_2$,
(11) $-CN$,
(12) $-CHO$,
(13) halo, and
(14) $-B(OR_A)(OR_B)$;

275

provided that when R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are hydrogen or absent, $-L_A-$ is a covalent bond, and $-L_B-$ is a covalent bond, then one of X_A or X_B is other than hydrogen; and

280

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 are absent or independently selected from

- (1) hydrogen,
(2) alkyl of one to six carbons optionally substituted with 1 or 2 substituents

556
557

independently selected from

- 285 (a) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{22}$, where R_{22} is selected from
- (i) alkyl,
 - (ii) alkoxy, and
 - (iii) NR_AR_B ,
- (b) alkoxy,
- (c) $-\text{OH}$,
- 290 (d) $-\text{NR}_A\text{R}_B$,
- (e) heterocycle, and
- (f) aryl,
- (3) $-\text{CO}_2\text{R}_7$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$,
- 295 (5) $-\text{SR}_{23}$ where R_{23} is selected from
- (a) hydrogen,
 - (b) alkyl of one to six carbons,
 - (c) aryl optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from
- (i) alkyl of one to six carbons and
 - (ii) halo,
- 300 (6) $-\text{NR}_A\text{R}_B$,
- (7) halo,
- (8) alkoxy,
- (9) perfluoroalkyl of one to three carbons,
- 305 (10) $-\text{OH}$, and
- (11) heterocycle,

provided that when E, F, and Y are carbon, G is nitrogen, Z is sulfur,
 $-\text{L}_A-$ is a covalent bond, and X_A is halo, R_1 is other than $-\text{CO}_2\text{R}_7$.

2. A compound according to Claim 1 where F and Y are carbon, E and G are independently nitrogen or N^+-O^- , and Z is $\text{S}(\text{O})_2$.
3. A compound according to Claim 2 selected from the group consisting of
- methyl 2-[(6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio]acetate,
 - 6-ethyl-4-[(4-methylphenyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 - 6-ethyl-4-(2-pyridinylthio)thieno[2,3-d]pyrimidine,
 - 5 6-ethyl-4-[(2-methylethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,
 - 6-ethyl-4-[(phenylmethyl)thio]thieno[2,3-d]pyrimidine,

559

538

557

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	04-129793
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	856
	Folios	18

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	PCT/US03/17343		
Fecha de Presentación Internal.	Junio 03 de 2003		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|--|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción: | Folios: 211 a 325 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 406 a 508 | modificado |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 326 a 340 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 509 a 515 | modificadas |
| 1.3. | Prioridad: | US 60/386.312 del 06 de Junio de 2002 | |
| | | US 60/457.867 del 26 de Marzo de 2003 | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45: | Folios: 394 a 543 | |

2. Objeto de la invención

✓ Título de la solicitud: "COMPUESTOS DE AMIDA DE ÁCIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-B]PIRIDINO-2-CARBOXILICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION". Modificado en folio 397.

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

✓ Reivindicaciones 1 a 6: Compuesto de fórmula (I)

✓ Reivindicación 7: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar compuestos de amidas de ácido 3-amino-tieno[2,3-b]piridino-2-carboxílico sustituido, útiles como inhibidores de la actividad quinasa del complejo de quinasa I κ B (IKK); actuando en el tratamiento de enfermedades mediadas por IKK que incluyen enfermedades autoinmunes, inflamatorias y cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/38 YA61K 31/435

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con el fin de subsanar las objeciones presentadas en el concepto técnica No. 405; el solicitante presenta las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

- En folio 397, el solicitante indica que pasa un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo capítulo reivindicatorio; modificando el título, el cual ahora es:

"COMPUESTOS DE AMIDA DE ACIDO 3-AMINO-TIENO[2,3-B]PIRIDINO-2-CARBOXILICO SUSTITUIDO Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARARLOS"

- En folios 397 a 399, el solicitante soporta las objeciones presentadas al capítulo descriptivo; las mismas se aceptan.
- En folios 399 a 403, el solicitante refiere con respecto al análisis de Novedad y Nivel Inventivo realizado a través del concepto técnico No. 405, lo siguiente:

El solicitante con respecto a D1 (WO 00/75145) hace una revelación general de los compuestos ejemplificados en D1 y de lo cual concluye:

- (a) Las tieno[2,3-b]piridinas de acuerdo con D1 son estructuralmente diferentes y difieren de los compuestos reivindicados a la luz del patrón de sustitución
- (b) La lista de compuestos de acuerdo con D1, con excepción de las tieno[2,3-b]piridinas difieren en la estructura del núcleo

Y señala que:

- Los compuestos son tieno[2,3-b]piridinas, lo que quiere decir que el átomo de nitrógeno de la piridina debe encontrarse en posición α en el sistema del anillo de 5 miembros
- D1 revela sólo un par de compuestos tieno[2,3-b]piridinas, de los cuales todos son estructuralmente diferentes a los de la presente invención
- D1 revela en las páginas 20 y 21 los únicos compuestos de tieno[2,3-b]piridinas, como los compuestos 132 A y 132 B; los cuales difieren en el patrón de sustitución

- De acuerdo a la invención, las tieno[2,3-b]piridinas reivindicadas tienen un grupo amino en la tercera posición y simultáneamente una carboxamida en la segunda posición
- D1 no ejemplifica compuestos 3-amino-2-carboxamida tieno[2,3-b]piridinas ni tampoco enseña o sugiere dichas 3-amino y 2-carboxamida tieno[2,3-b]piridinas sustituidas
- Todos los compuestos tieno[2,3-b]piridinas revelados en D1, tienen una carboxamida en la segunda posición, tienen un sustituyente tio en la cuarta o sexta posición; en el nuevo capítulo reivindicatorio los sustituyentes tioalquil no son permitidos en la cuarta o sexta posición
- Solo hay un compuesto tieno[2,3-b]piridinas revelado específicamente por D1, que tiene un grupo amino en la tercera posición, es decir el metil 3-amino-6-clorotieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato, sin embargo este compuesto no posee la función amida en la segunda posición
- Los compuestos reivindicados con respecto a D1 se diferencian en que: en el sistema tieno[2,3-b]piridinas están sustituidos no solo en la segunda y tercera, sino en la cuarta y en la sexta posición
- Con respecto a los demás compuestos, las tieno[2,3-c]piridinas, tieno[3,2-c]piridinas y las relacionadas: es bien conocido en el arte previo que la ubicación de ciertos elementos en un compuesto químico es crítica para la actividad receptor-ligando
- No hay indicaciones dadas por D1, que permitan al técnico versado en la materia creer que un compuesto de tieno[2,3-c]piridinas tendrá propiedades biológicamente similares a las de un compuesto de tieno[2,3-b]piridinas o que dichos compuestos son químicamente estables

Al respecto esta oficina, se permite señalar:

- Primero: tal como lo indica el solicitante (folio 400), el objeto de la presente invención son específicamente los compuestos tieno[2,3-b]piridinas, los cuales son una selección de los compuestos divulgados por D1, por lo que la materia reivindicada se encuentra dentro del alcance de D12 y no es nueva.
 - Segundo: D1 enseña que el compuesto de fórmula (1) allí divulgado incluye los compuestos reivindicados, como se señalo en tabla comparativa del folio 389 en el aparte de Novedad, lo que confirmó que no hay diferencia entre la solicitud y D1, y que la materia reclamada no es nueva al estar ya incluida en D1.
- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

A lo anterior, esta oficina se permite decir que realizará un nuevo análisis de patentabilidad para la presente solicitud, con base al nuevo capítulo reivindicatorio.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1; no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I). Los radicales soportados en los ejemplos son:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
R1	Alquilo, Fenilo sustituido por SO ₂ CH ₃ , NO ₂ , F, Cl, OCH ₃ , CH ₃ , CN, COOCH ₃
R2	Heterociclos sustituidos con: OH, CN, CONH ₂ , CH ₃ , NH ₂ , ...

- Reivindicación 6: los siguientes compuestos en ésta listados, no se encuentran dentro del alcance de la invención; ya que no están dentro de las definiciones dadas para los compuestos de fórmula (I); estos son:

Folio 513:

- ✓ Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico
- ✓ Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-[(E)-2-(4-metoxi-fenil)-vinil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico
- ✓ Amida de ácido 3-amino-6-(4-amino-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico
- ✓ Amida de ácido 3-amino-6-piperazin-1-il-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Folio 514:

- ✓ Amida de ácido 3-amino-6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-trifluorometil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 06 de 2002

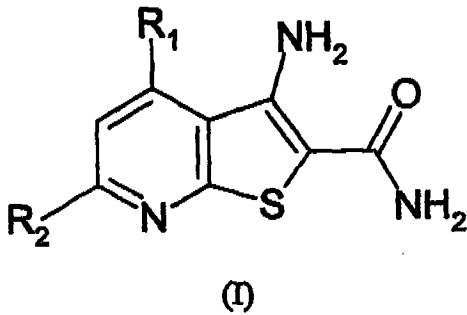
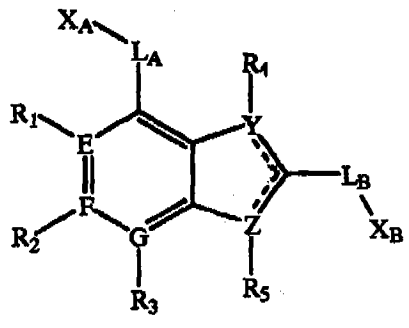
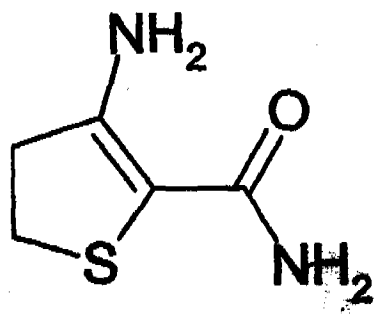
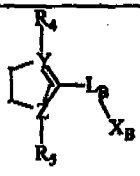
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 00/75145	CELL ADHESION-INHIBITING ANTIINFLAMATORY COMPOUNDS	Diciembre 14 de 2000

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 7: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-129793	D1 = WO 00/75145
Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1= - Fenilo o Heteroarilo sustituido o no sustituido por R3 (alquilo, alcoxi, halógeno, NH2, CF3, ...) - Alquilo C1-6 no sustituido o sustituido con R9 (OH)	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: LA= Enlace covalente XA= - Arilo o Heteroarilo, opcionalmente sustituidos por (alquilo, alcoxi, halógeno, NH2, perfluoroalquilo,...) - Alquilo C1-10, opcionalmente sustituido por OH
Carbono	E= Carbono
Hidrógeno	R1= Hidrógeno
Carbono	F= Carbono
R2= Heterociclilo sustituido o no sustituido por R7 (OH, CN, oxo,...)	R2= Heterociclo opcionalmente sustituido
Nitrógeno	G= Nitrógeno
Hidrógeno	R3= Hidrógeno
 (I) Donde: --- = un enlace doble y otro sencillo Z= S Y= Carbono R4= NRaRb, siendo: Ra y Rb: Hidrógeno LB= C(W), siendo: W: Oxígeno XB= NR17R18, siendo: R17 y R18: Hidrógeno	 (I) Págs. 13 a 14 y 275 a 283 del Documento.
Composición farmacéutica, del compuesto de fórmula (I)	Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I). Resumen del Documento.

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación 1y sus dependientes y la reivindicación 7; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) ni sus composiciones farmacéuticas.

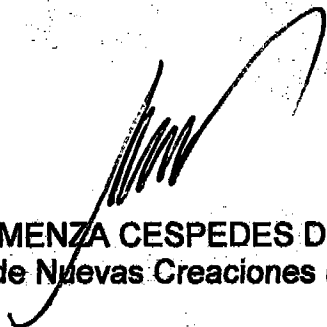
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/75145	1 a 7	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 ENE. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 104	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
--------------------------	---