

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 776**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10782198 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2507233**

54 Título: **Triazolopiridinas sustituidas**

30 Prioridad:

30.11.2009 EP 09075527

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

24.01.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SCHULZE, VOLKER;
KOPPITZ, MARCUS;
KOSEMUND, DIRK;
BADER, BENJAMIN;
LIENAU, PHILIP;
BRIEM, HANS;
HOLTON, SIMON;
SIEMEISTER, GERHARD;
PRECHTL, STEFAN y
WENGNER, ANTJE MARGRET**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 776 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazolopiridinas sustituidas

La presente invención se refiere a compuestos de triazolopiridina de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben quinasa Mps-1 (Huso Monopolar 1) (conocida también como Tirosina Treonina Quinasa, TTK). La Mps-1 es una quinasa de doble especificidad Ser/Thr que desempeña un papel fundamental en la activación del punto de control mitótico (conocido también como punto de control del huso, punto de control del ensamblaje del huso) asegurando de esta manera una segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]. Cada célula que se divide tiene que asegurar una separación igual de los cromosomas replicados en las dos células derivadas. Tras entrar en mitosis, los cromosomas se fijan por sus cinetocoros a los microtúbulos del huso mitótico. El punto de control mitótico es un mecanismo de vigilancia que es activo siempre y cuando estén presentes cinetocoros no fijados y evita que las células mitóticas entren en anafase y, de esta manera, completen la división celular con cromosomas no fijados [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que todos los cinetocoros se han fijado de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, con el huso mitótico, el punto de control se satisface y la célula entra en anafase y continúa la mitosis. El punto de control mitótico consiste en una red compleja de un número de proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (detención mitótica deficiente, MAD 1-3) y Bub (gemación desinhibida por bencimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, quinasa Mps-1 así como otros componentes, muchos de los cuales están sobre-expresados en las células proliferantes (por ejemplo, células cancerosas) y tejidos [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. El papel fundamental de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de control mitótico se ha mostrado por silenciamiento por shRNA, genética química así como inhibidores químicos de quinasa Mps-1 [Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Existe amplia evidencia que relaciona una función reducida pero incompleta del punto de control mitótico con aneuploidía y tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. En contraste, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico da como resultado una grave falta de segregación del cromosoma e induce la apoptosis en células tumorales [Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Por lo tanto, la abrogación del punto de control mitótico a través de inhibición farmacológica de quinasa Mps-1 u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo procedimiento para el tratamiento de trastornos proliferativos incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y malignidades linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular descontrolada.

El documento WO 2009/024824 A1 desvela 2-anilino-8-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridina como inhibidores de TTK/Mps-1 para el tratamiento de trastornos proliferativos. Sin embargo, los compuestos desvelados en el documento WO 2009/024824 A1 difieren considerablemente de los compuestos de la presente invención.

El documento WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) se refiere a derivados de triazol como inhibidores de quinasa, especialmente inhibidores de ITK o PI3K, para el tratamiento o profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios o alérgicos. Dichos derivados de triazol se ejemplifican por poseer un sustituyente amida, urea o amina alifática en la posición 2.

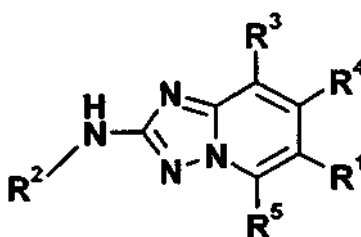
El documento WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) se refiere a compuestos de [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-piridina y [1,2,4]-triazolo-[1,5-c]-pirimidina que inhiben la función del tirosina quinasa receptora AXL, y al tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por tirosina quinasa receptora AXL, que mejoran por la inhibición de la función de la tirosina quinasa receptora AXL etc., incluyendo afecciones proliferativas tales como cáncer, etc.. Dichos compuestos se ejemplifican por poseer un sustituyente en la posición 5 de dichos compuestos y un sustituyente en la posición 2.

Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos específicos de triazolopiridina de fórmula general (I) de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, y que posteriormente en el presente documento se denominan "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica. Se ha descubierto ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente quinasa Mps-1 y, por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas está mediado por quinasa Mps-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o la metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo arilo

-que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R⁶-(alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -OC(=O)-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R⁷)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R⁷)S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)NR⁶R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R⁷)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂NR⁶R⁷, -S(=O)(=NR⁶)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁶, -N=S(=O)(R⁶)R⁷;

y

-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R² representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo C₁-

C₄-, halo-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, alqueno C₂-C₆-, alqueno C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo C₃-C₆-;

5 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₄-, halo-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, alqueno C₂-C₆-, alqueno C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo C₃-C₆-;

10 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-O-;

R⁶ representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_a-(cicloalquilo C₃-C₆), -(CH₂)_a-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_a-arilo, o -(CH₂)_a-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

15 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)-O-, arilo-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸-, -C(=O)O-R⁸-, -OC(=O)-R⁸-, -N(H)C(=O)R⁸-, -N(R⁷)C(=O)R⁸-, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸-, -N(R⁷)S(=O)R⁸-, -S(=O)N(H)R⁸-, -S(=O)NR⁸R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁸-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆-, o cicloalquilo C₃-C₆-;

o

25 NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alqueno C₂-C₆- o cicloalquilo C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆-, o cicloalquilo C₃-C₆-;

n, m, p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los términos en la forma mencionada en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno" o "halo-" debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo .

35 El término "alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo grupo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

45 El término "halo-alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

50 El término "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero de los mismos.

El término "halo-alcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, o -OCH₂CF₃.

El término "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxi-alquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en que el término "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, o un isómero de los mismos.

El término "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -C H₂CH₂OC H₂F, -CH₂CH₂O CF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

El término "alqueno C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contiene más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden estar aislados de, o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metil-but-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-iso-propilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquino C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquino C₂-C₃"). Dicho grupo alquino C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetil-but-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetil-but-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono-, o bicíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un perhidropentalenileno o un anillo de decalina. Dicho anillo de cicloalquilo puede contener, opcionalmente, uno o más dobles enlaces, por ejemplo cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado.

El término "anillo heterocíclico", como se usa en el término "anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10

miembros", o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros", por ejemplo, como se usa en la definición de compuestos de fórmula general (I) como se define en el presente documento, debe entenderse que significa un anillo que contiene un átomo de nitrógeno saturado o parcialmente insaturado, mono-, bi- o poli-cíclico, siendo dicho átomo de nitrógeno el punto de fijación de dicho anillo heterocíclico con el resto de la molécula. Dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno contiene opcionalmente también 1 o 2 grupos que contienen heteroátomo seleccionados entre O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR¹ en las que R¹ es como se ha definido anteriormente. Particularmente, sin limitación, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo de azetidino, por ejemplo, o un anillo de 5 miembros, tal como un anillo de pirrolidino, por ejemplo, o un anillo de 6 miembros, tal como un anillo de piperidino, piperazino, morfolino, o tiomorfolino, por ejemplo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepano, por ejemplo, o un anillo de 8, 9 o 10 miembros, tal como un anillo de cicloheptilamino, ciclooctilamino, o ciclononilamino, respectivamente, por ejemplo; reiterándose que cualquiera de los anillos mencionados anteriormente que contienen un átomo de nitrógeno pueden contener adicionalmente 1 o 2 grupos que contienen heteroátomo seleccionados entre O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR¹ en las que R¹ es como se ha definido anteriormente. Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede ser bicíclico, tal como, sin limitación, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, o por ejemplo. Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir puede contener uno o más dobles enlaces, tales como, sin limitación, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o, puede estar benzo-condensado, tal como, sin limitación, un anillo de dihidroisoquinolino, por ejemplo.

El término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR¹, en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C₃-C₆ heterocicloalquilo, C(=O)R⁷, C(=O)NR⁷R⁸, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁷R⁸ como se ha definido anteriormente, entendiéndose que cuando dicho R¹ representa un grupo heterocicloalquilo C₃-C₆, entonces dicho grupo heterocicloalquilo C₃-C₆ está presente solo una vez. Particularmente, dicho anillo puede contener 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomo (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomo (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"). Dicho anillo de heterocicloalquilo es, por ejemplo, un anillo monocíclico de heterocicloalquilo tal como un grupo oxirano, oxetano, aziridino, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo de heterocicloalquilo puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidro-furanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo o, puede estar benzo condensado.

El término "arilo" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono-, o bi- o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo un grupo indano o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralino, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo un grupo antrano. El término "heteroarilo" se entiende que significa preferentemente un sistema de anillo aromático monovalente, aromático, mono- o bicíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico, o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzo-condensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furano, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofurano, benzotieno, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidino, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolino, quinazolinilo, isoquinolino, etc.; o azocinilo, indolizino, purino, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolino, ftalazino, quinazolinilo, quinoxalino, naftiridino, pteridino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, xanteno, u oxepino, etc. Más particularmente, el heteroarilo se selecciona entre piridilo, benzofurano, bencisoxazolilo, indazolilo, quinazolinilo, tienilo, quinolino, benzotieno, pirazolilo, o furano.

El término "alqueno" se entiende que significa preferentemente una cadena de hidrocarburo opcionalmente sustituido (o "agrupación") que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH₂- opcionalmente sustituido ("metileno" o "agrupación de un solo miembro" o, por ejemplo -C(Me)₂-), -CH₂-CH₂- ("etileno",

5 "dimetileno", o "agrupación de dos miembros"), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ("propileno", "trimetileno", o "agrupación de tres miembros"), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ("butileno", "tetrametileno", o "agrupación de cuatro miembros"), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ("pentileno", "pentametileno" o "agrupación de cinco miembros"), o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ("hexileno", "hexametileno", o agrupación de seis miembros "). Particularmente, dicha agrupación de alquileo tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono.

10 El término " C_1-C_6 ", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C_1-C_6 ", "haloalquilo C_1-C_6 ", "alcoxi C_1-C_6 ", o "haloalcoxi C_1-C_6 " debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término " C_1-C_6 " debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_6 , C_2-C_5 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; particularmente C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4 , C_1-C_5 , C_1-C_6 ; más particularmente C_1-C_4 ; en el caso de "haloalquilo C_1-C_6 " o "haloalcoxi C_1-C_6 " aún más particularmente C_1-C_2 .

15 Análogamente, como se usa en el presente documento, el término " C_2-C_6 ", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno C_2-C_6 " y "alquino C_2-C_6 ", debe entenderse que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término " C_2-C_6 " debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C_2-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_2-C_3 , C_2-C_4 , C_2-C_5 ; particularmente C_2-C_3 .

20 Además, como se usa en el presente documento, el término " C_3-C_6 ", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C_3-C_6 ", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término " C_3-C_6 " debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_5-C_6 ; particularmente C_3-C_6 .

25 Como se usa en el presente documento, el término "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces".

Cuando se usa la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, en el presente documento, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

30 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría puede estar presente también debido a una rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

35 Los sustituyentes en un anillo pueden estar presentes también en cualquiera de las formas cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

40 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o racémicos, o mezclas diastereoméricas de los compuestos de la presente invención se incluyen también dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

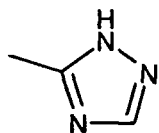
45 Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activo se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, elegidas de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todas seleccionables de forma rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles.

50 Los compuestos ópticamente activo de la presente invención pueden obtenerse, análogamente, por síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

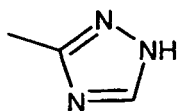
Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a la Sección E de Normas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención en forma de estereoisómeros simples, o en forma de cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo un solo enantiómero o un solo diastereómero, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse por cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

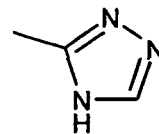
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto pirazol como un grupo heteroarilo puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, concretamente:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H.

La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de N-óxidos, que se definen por que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los posibles N-óxidos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se desvelan en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, o como un solvato, en el que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, pueden existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo en forma de una base libre, o en forma de un ácido libre, o en forma de un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, benzenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metilaminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno

básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquil sulfatos como dimetil, dietil, y dibutil sulfato; y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

5 Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que esas sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de un número de procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por una variedad de procedimientos conocidos.

10 La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales simples, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxil, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular bencil ésteres, alcoxi C₁-C₆ metil ésteres, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcaniloximetilo C₁-C₆, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, ésteres de cicloalcoxi C₃-C₈-carboniloxi-alquilo C₁-C₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁-C₆, por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se degradan para dar el grupo hidroxil precursor. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximatoxi y 2,2-dimetilpropioniloximatoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxil incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de alquilo carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos estos ésteres.

Adicionalmente, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sean polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), mostrada anteriormente, en la que:

R¹ representa un grupo arilo

-que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

35 R⁶-(alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, alquilo C₁-C₆-O-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -OC(=O)-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R⁷)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R⁷)S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)NR⁶R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R⁷)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, S(=O)₂NR⁶R⁷, -S(=O)(=NR⁶)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁶, -N=S(=O)(R⁶)R⁷;

40 y

-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

50 R² representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷,

R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, alquilo C_1-C_4 -, halo-alquilo C_1-C_4 -, o alcoxi C_1-C_4 -;

5 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, o alcoxi C_1-C_6 -;

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $C(=O)NR^8R^7$, R^8-O ;

10 R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -arilo, o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

15 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^8 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -), R^8 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, aril-, R^8-O -, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

20 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 ;

o

25 NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquino C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 -;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, cicloalquilo C_3-C_6 -;

n, m, p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 o 3;

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

30 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), previa, en la que:

R^1 representa un grupo arilo

35 -que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

40 R^6 -(alquilo C_1-C_6)-, R^6 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -), R^6 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^6 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^6 -(C_1-C_6 -alcoxi-alquilo C_1-C_6)-, R^6 -(alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6)-O-, R^6-O -, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)O-R^6$, $-OC(=O)-R^6$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^7)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, R^6-S- , $R^6-S(=O)-$, $R^6-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^7)S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)NR^6R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^7)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2NR^6R^7$, $-S(=O)(=NR^6)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^6)R^7$;

y

45 -que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^8 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -), R^8 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, R^8-O -, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

- R^2 representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- 5 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^3 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -, R^8 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^3 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, -O-(CH_2) $_n$ -C(=O)NR 8 R 7 , R^8 -O-, -C(=O)R 8 , -C(=O)O-R 8 , -OC(=O)-R 8 , -N(H)C(=O)R 8 , -N(R 7)C(=O)R 8 , -N(H)C(=O)NR 8 R 7 , -N(R 7)C(=O)NR 8 R 7 , -NR 8 R 7 , -C(=O)N(H)R 8 , -C(=O)NR 8 R 7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O)R 8 , -N(R 7)S(=O)R 8 , -S(=O)N(H)R 8 , -S(=O)NR 8 R 7 , -N(H)S(=O) $_2$ R 8 , -N(R 7)S(=O) $_2$ R 8 , -S(=O) $_2$ N(H)R 8 , -S(=O) $_2$ NR 8 R 7 , -S(=O)(=NR 8)R 7 , -S(=O)(=NR 7)R 8 , -N=S(=O)(R 8)R 7 ;
- 10 R^3, R^4 , representan un átomo de hidrógeno;
- R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-;
- 15 R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 -, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH_2) $_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6)-, -(CH_2) $_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros)-, -(CH_2) $_q$ -arilo, o -(CH_2) $_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^8 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_m$ -, R^3 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2) $_n$ (CHOH)(CH_2) $_p$ -O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, aril-, R^8 -O-, -C(=O)R 8 , -C(=O)O-R 8 , -OC(=O)-R 8 , -N(H)C(=O)R 8 , -N(R 7)C(=O)R 8 , -N(H)C(=O)NR 8 R 7 , -N(R 7)C(=O)NR 8 R 7 , -NR 8 R 7 , -C(=O)N(H)R 8 , -C(=O)NR 8 R 7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O)R 8 , -N(R 7)S(=O)R 8 , -S(=O)N(H)R 8 , -S(=O)NR 8 R 7 , -N(H)S(=O) $_2$ R 8 , -N(R 7)S(=O) $_2$ R 8 , -S(=O) $_2$ N(H)R 8 , -S(=O) $_2$ NR 8 R 7 , -S(=O)(=NR 8)R 7 , -S(=O)(=NR 7)R 8 , -N=S(=O)(R 8)R 7 ;
- 20 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- o
- NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquino C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 30 R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- n representa un número entero de 0 o 1;
- m representa un número entero de 0, 1 o 2;
- 35 p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 0, 1 o 2;
- o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 40 De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), previa, en la que:
- R^1 representa un grupo fenilo
- que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:
- 45 R^6 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^6 -O-, -C(=O)R 6 , -C(=O)O-R 6 , -N(H)C(=O)R 6 , -N(H)C(=O)NR 6 R 7 , -NR 6 R 7 , -C(=O)N(H)R 6 , -C(=O)NR 6 R 7 , R^6 -S-, R^6 -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $_2$ R 6 , -S(=O) $_2$ N(H)R 6 , y - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, -N(H)C(=O)R 8 , -N(H)C(=O)NR 8 R 7 , -C(=O)N(H)R 8 , -N(H)S(=O) $_2$ R 8 ;
- 50 R^2 representa un grupo arilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, -O-(CH_2) $_n$ -C(=O)NR 8 R 7 , -C(=O)N(H)R 8 , -C(=O)NR 8 R 7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-,

$R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$;

R^3 , R^4 , representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

5 R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -arilo, o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S , $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 ;

o

15 NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alquenilo C_2-C_6 -, alquinilo C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 ;

n representa un número entero de 0 o 1;

q representa un número entero de 0, 1 o 2;

20 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^1 representa un grupo arilo

25 - que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 R^6 -(alquilo C_1-C_6)-, R^6 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-, R^6 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^6 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-, R^6 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^6 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, R^6 -O-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)O-R^6$, $-OC(=O)-R^6$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^7)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, R^6-S -, $R^6-S(=O)$ -, $R^6-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^7)S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)NR^6R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^7)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2NR^6R^7$, $-S(=O)(=NR^6)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^6$, $-N=S(=O)(R^6)R^7$; y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

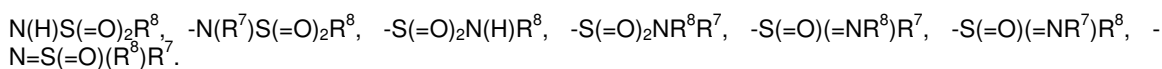
35 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^8 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, R^8 -O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S -, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $N=S(=O)(R^8)R^7$.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^2 representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

45 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, R^8 -(alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^8 -(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-, R^8 -(alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$, R^8 -O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S -, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $N=S(=O)(R^8)R^7$.

50 R^8-S -, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $N=S(=O)(R^8)R^7$.



En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

- 5 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, hidroxil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, halo-alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, halo-alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$, o halo-cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$.

10 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, hidroxil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, halo-alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, halo-alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$, o halo-cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$.

15 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^5 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, $\text{-NR}^8\text{R}^7$, -C(=O)N(H)R^8 , $\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$, $\text{R}^8\text{-O-}$.

20 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

- 25 R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-(cicloalquilo C}_3\text{-C}_6\text{)-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-(heterociclilo de 3 a 10 miembros)-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-arilo}$, o $\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-heteroarilo}$, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, hidroxil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, $\text{R}^8\text{-(alquilo C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_m\text{-}$, $\text{R}^8\text{-(alcoxi C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, $\text{R}^8\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{(CHOH)(CH}_2\text{)}_p\text{-O-}$, $\text{R}^8\text{-(alcoxi C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, $\text{R}^8\text{-(alcoxi C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo C}_1\text{-C}_6\text{)-O-}$, aril-, $\text{R}^8\text{-O-}$, -C(=O)R^8 , -C(=O)O-R^8 , -OC(=O)-R^8 , -N(H)C(=O)R^8 , $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)R}^8$, $\text{-N(H)C(=O)NR}^8\text{R}^7$, $\text{-N(R}^7\text{)C(=O)NR}^8\text{R}^7$, $\text{-NR}^8\text{R}^7$, -C(=O)N(H)R^8 , $\text{-C(=O)NR}^8\text{R}^7$, $\text{R}^8\text{-S-}$, $\text{R}^8\text{-S(=O)-}$, $\text{R}^8\text{-S(=O)}_2\text{-}$, -N(H)S(=O)R^8 , $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)R}^8$, -S(=O)N(H)R^8 , $\text{-S(=O)NR}^8\text{R}^7$, $\text{-N(H)S(=O)}_2\text{R}^8$, $\text{-N(R}^7\text{)S(=O)}_2\text{R}^8$, $\text{-S(=O)}_2\text{N(H)R}^8$, $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^8\text{R}^7$, $\text{-S(=O)(=NR}^8\text{)R}^7$, $\text{-S(=O)(=NR}^7\text{)R}^8$, $\text{-N=S(=O)(R}^8\text{)R}^7$.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$.

35 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

- 40 NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, hidroxil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$.

45 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

n, m, o p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

50 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),

en la que:

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, alquilo C_1-C_4 -, halo-alquilo C_1-C_4 -, o alcoxi C_1-C_4 -.

5 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, o alcoxi C_1-C_6 -.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

10 n, m, p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 o 3.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

15 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R^4 representa un átomo de hidrógeno.

20 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

n representa un número entero de 0 o 1.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

25 m representa un número entero de 0, 1 o 2.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

p representa un número entero de 1 o 2.

30 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

q representa un número entero de 0, 1 o 2.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R^1 representa un grupo fenilo

35 - que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: R^6 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^6 -O-, -C(=O) R^6 , -C(=O)O- R^6 , -N(H)C(=O) R^6 , -N(H)C(=O)NR⁶ R^7 , -NR⁶ R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 , R^6 -S-, R^6 -S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂ R^6 , -S(=O)₂N(H) R^6 , y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

40 halo-, hidroxil-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, -N(H)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 .

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

45 R^2 representa un grupo arilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente

seleccionado entre: halo-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷.

5 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-.

En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆.

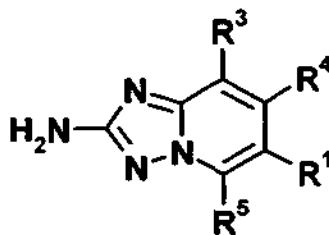
10 Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I), previa.

Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Los ejemplos de este texto, más adelante.

15 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas que se describen en la Sección Experimental en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención cubre:

20 a) compuestos de fórmula general (5):



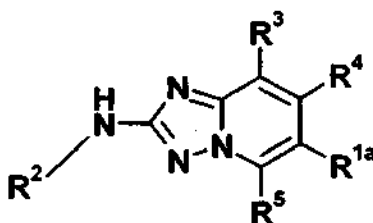
(5)

en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones,

25 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos;

y

b) compuestos de fórmula general (7):

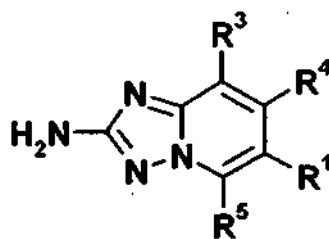


(7)

30 en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH₂.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios:

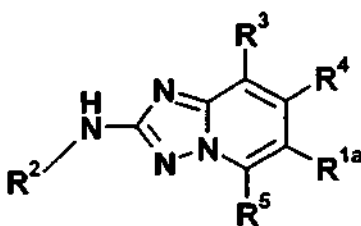
a) de fórmula general (5):



(5)

en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones,

- 5 b) de fórmula general (7):



(7)

en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente-NH₂,

para la preparación de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención definida en las reivindicaciones.

10 **Sección experimental**

La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección de Ejemplos. Las formas del pico de RMN se indican tal cual aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	terc-butiloxicarbonilo
a	ancho
C-	Ciclo-
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DME	1,2-dimetoxietano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida

ES 2 439 776 T3

(continuación)

Abreviatura	Significado
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
Eq	Equivalent
ESI	Ionización por electronebulización
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio
Base de Hünig	N,N-diisopropiletilamina
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio (nombre alternativo: hexametildisilazida de litio)
m	Multiplete
p.f.	punto de fusión en °C
EM	Espectrometría de masas
PM	peso molecular
NaOtBu	terc-butóxido sódico; 2-metilpropan-2-olato sódico
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II)
$\text{Pd}(\text{dba})_2$	complejo bis-(dibencilidenoacetona)-paladio (0)
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	complejo tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0)-cloroformo
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	Aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano
PPh_3	Trifenilfosfina
$\text{P}(\text{oTol})_3$	tri-o-tolilfosfina
c	cuadruplete
quin	quintuplete
rac	racémico
ts	temperatura de la sala
t.a.	temperatura ambiente
TR	Tiempo de retención en minutos
s	Singlete
sept	septuplete
t	triplete
TBTU	tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio
TEA	Trietilamina

(continuación)

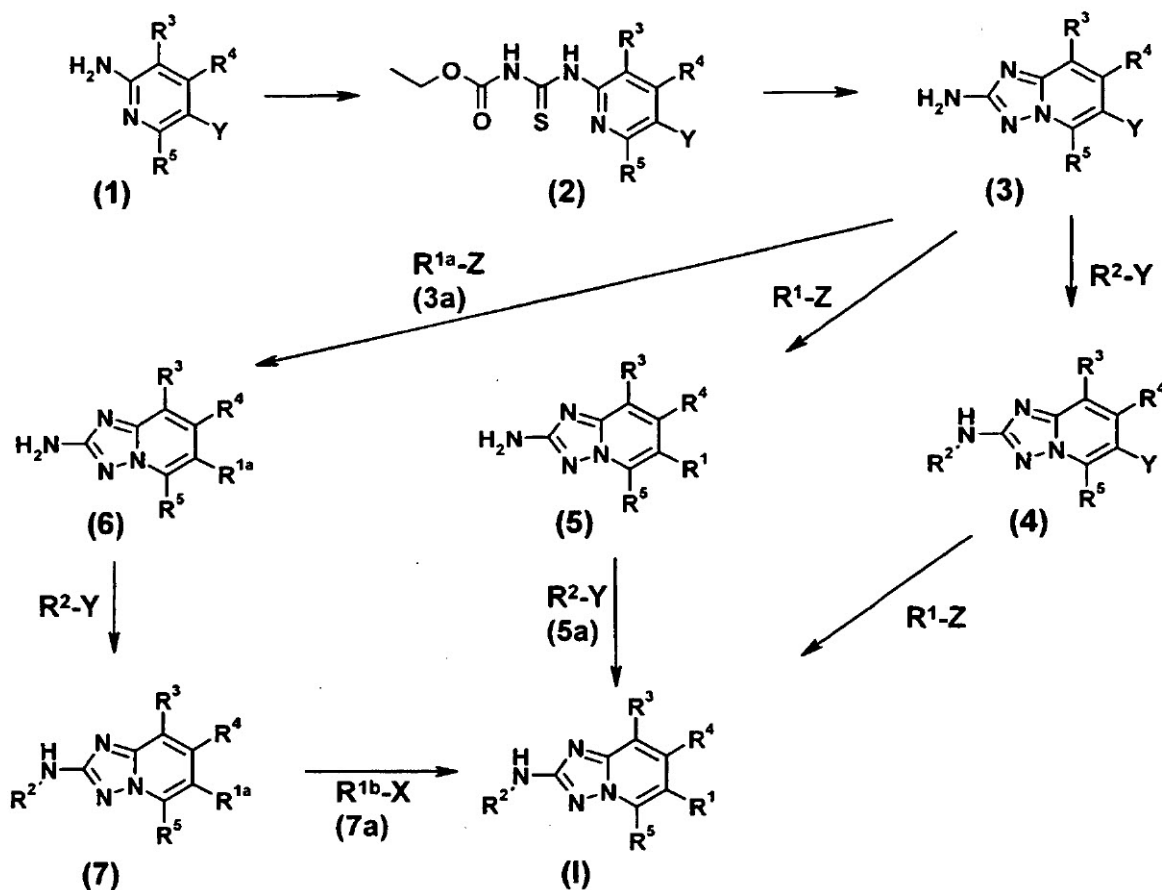
Abreviatura	Significado
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
Ts	Para toluenosulfonilo; (tosilo)
UPLC	Cromatografía líquida de rendimiento ultra-alto

Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Queda claro para el experto en la materia que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los Esquemas puede modificarse de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas, por lo tanto, no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por el experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores.

15 A continuación se muestra un primer esquema de reacción:

Síntesis de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

Esquema 1



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en las definiciones y las reivindicaciones, Y es un átomo de halógeno como se ha definido anteriormente, y Z representa un grupo funcional adecuado a través del cual el R^1 del compuesto R^1 -Z puede acoplarse, mediante una reacción de acoplamiento, sobre el átomo de carbono que lleva Y de un compuesto (4), reemplazando de esta manera dicho Y con dicho resto R^1 . Muchos haluros de arilo de la fórmula R^2 -Y pueden obtenerse comercialmente. Los reactivos de la estructura general R^{1a} -Z y R^1 -Z pueden ser, por ejemplo, ácidos aril borónicos o ésteres aril borónicos. Muchos de estos reactivos de las estructuras generales R^{1a} -Z y R^1 -Z también están disponibles en el mercado. Los reactivos de las estructuras generales R^{1a} -Z y R^1 -Z pueden prepararse a partir de haluros de arilo [véase, por ejemplo, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007, 119, 5455 o T.Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, enero 2009, 57, 34].

R^{1a} puede convertirse en R^1 en una o varias etapas. Típicamente, R^{1a} puede ser una aril-amina protegida, especialmente -aril-NH-Boc, o un ácido aril-carboxílico, [-aril-C(O)OH] o un éster del ácido -aril-carboxílico [-aril-C(O)O-alquilo]. Por ejemplo, cuando R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH₂, puede permitirse que reaccione con un compuesto de fórmula general R^{1b} -X (7a), en la que R^{1b} es -C(=O)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, -S(=O)R⁶, o -S(=O)₂R⁶, (siendo R⁶ y R⁷ como se define como para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo, un grupo -OH, -O-alquilo C₁-C₆, o un átomo de halógeno), a través del cual puede acoplarse el R^{1b} del compuesto R^{1b} -X (7a), mediante una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, sobre el sustituyente -NH₂ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de esta manera dicho X con dicho R^{1a} , proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se define en las reivindicaciones.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

El experto en la materia reconocerá que hay muchos procedimientos previos para sintetizar 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas adecuadas de fórmula general (1); algunas 5-halo-piridin-2-ilaminas 3,4,6-sustituidas pueden obtenerse comercialmente.

Un intermedio de 5-halo-piridin-2-ilamina adecuadamente sustituida de fórmula general (1) se convierte en el intermedio correspondiente de fórmula general (2) por reacción con un oxicarbonilisotiocianato adecuado, tal como por ejemplo etoxicarbonilisotiocianato a temperaturas que varían de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, preferentemente temperatura ambiente [véase, por ejemplo M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643 - 1652].

Los intermedios de fórmula general (2) pueden convertirse en intermedios de 6-halo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina de fórmula general (3) por reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo DIPEA en un sistema disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de estos disolventes a temperaturas elevadas, por ejemplo 60 °C. [véase, por ejemplo M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643 - 1652].

Los intermedios de fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar con haluros de arilo adecuado, preferentemente bromuros de arilo, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema catalizador/ligando adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃/rac-BINAP en un disolvente adecuado tal como THF, tolueno, DME, o NMP, o mezclas de estos disolventes a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 200 °C, para producir compuestos de fórmula general (4). El experto en la materia reconocerá que la elección de las condiciones de reacción apropiadas, tales como temperatura, elección del disolvente y sistema catalítico es crítico para la derivatización preferida en el grupo amino de los intermedios de fórmula general (3). Los intermedios de fórmula general (4) puede convertirse en compuestos de fórmula general (I) por reacción con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado de ácido borónico en presencia de un sistema catalítico adecuado, como por ejemplo Pd(OAc)₂ y P(oTol)₃, o PdCl₂(PPh₃)₂ y PPh₃ y una base adecuada, como por ejemplo carbonato potásico acuoso en un disolvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol o mezclas de estos disolventes a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 200 °C, preferentemente el punto de ebullición del disolvente usado.

En una ruta alternativa para la síntesis de compuestos de fórmula general (I), los intermedios de fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar con un reactivo adecuado, como por ejemplo un derivado de ácido borónico en presencia de un sistema catalítico adecuado, como por ejemplo Pd(OAc)₂ y P(oTol)₃, o PdCl₂(PPh₃)₂ y PPh₃ y una base adecuada, como por ejemplo carbonato potásico acuoso en un disolvente adecuado, como por ejemplo THF, DME, etanol o 1-propanol o mezclas de estos disolventes a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 200 °C, preferentemente el punto de ebullición del disolvente usado para formar intermedios de fórmula general (5).

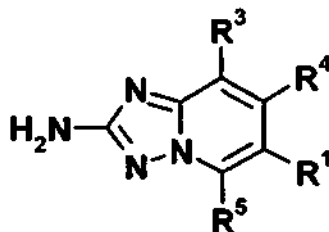
Los intermedios de fórmula general (5) puede convertirse en compuestos de fórmula general (I) por reacción con haluros de arilo adecuados, de fórmula (5a) como se define en el presente documento, preferentemente bromuros de arilo, o trifluorometilsulfonatos de arilo o nonafluorobutilsulfonatos de arilo, por ejemplo, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo NaOtBu o carbonato de cesio, y un sistema catalizador/ligando adecuado, tal como por ejemplo Pd₂(dba)₃/rac-BINAP en un disolvente adecuado tal como por

ejemplo THF, tolueno, DME, o NMP, o mezclas de estos disolventes a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 200 °C.

5 También como se describe en el Esquema 1, es una ruta alternativa adicional para la síntesis de compuestos de fórmula general (I): Los intermedios de fórmula general (3) pueden convertirse en intermedios de fórmula general (6) mediante una reacción de acoplamiento como se ha descrito previamente para la síntesis del intermedio de fórmula general (5), reemplazando de esta manera dicho Y con dicho resto R^{1a}. Los intermedios de fórmula general (6) pueden convertirse después en intermedios de fórmula general (7) mediante una reacción de acoplamiento como se ha descrito previamente para la síntesis de de intermedios de fórmula general (4).

10 Los intermedios de fórmula general (7) pueden convertirse después en compuestos de fórmula general (I) mediante una o más transformaciones adicionales. Estas pueden ser modificaciones tales como escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia, por ejemplo la formación de un enlace de amida, la formación de una urea, o la formación de una sulfonamida.

15 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, procedimiento en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (5):

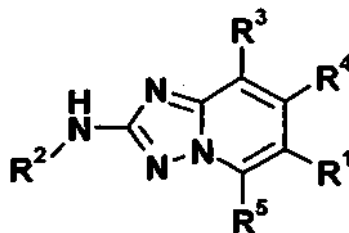


(5)

en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, se hace reaccionar con un haluro de arilo de fórmula general (5a):

20 R^2-Y (5a)

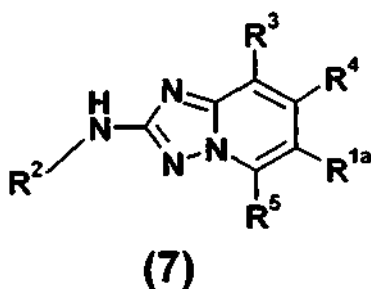
en la que R² es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones e Y representa un átomo de halógeno, proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



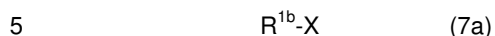
(I)

25 en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen en las reivindicaciones.

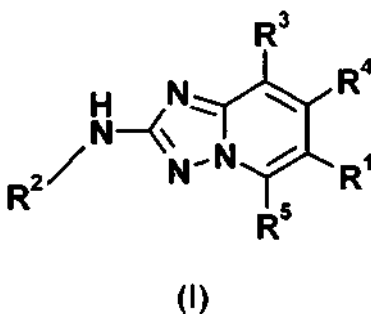
En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, procedimiento en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (7):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente $-NH_2$, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general:



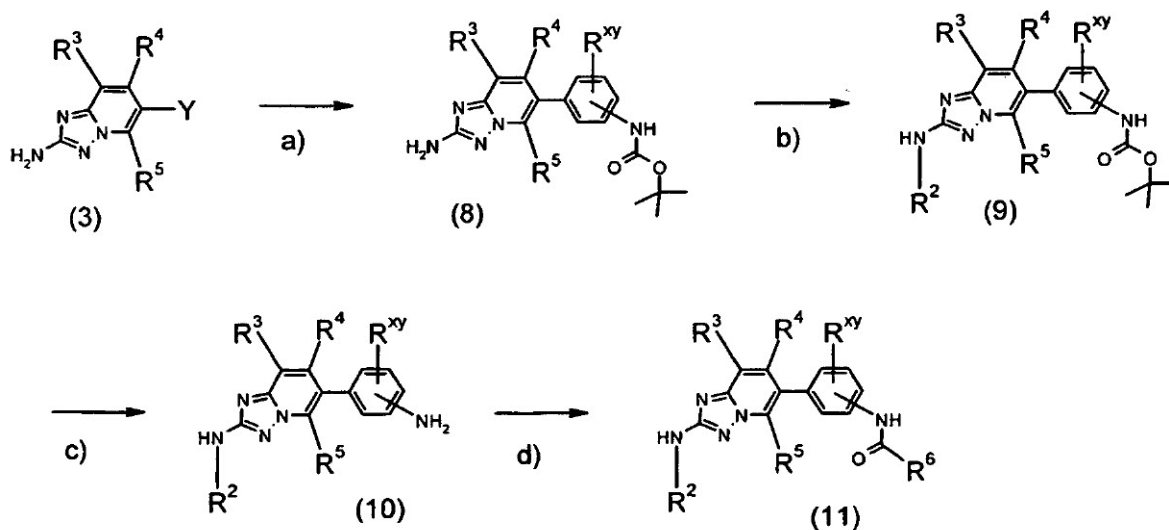
en la que R^{1b} es $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, o $-S(=O)_2R^6$, (siendo R^6 y R^7 como se ha definido para los compuestos de la presente invención como se define en las reivindicaciones), y X es un grupo funcional adecuado (por ejemplo, un grupo $-OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , o un átomo de halógeno), a través del cual el R^{1b} del compuesto $R^{1b}-X$ (7a) puede acoplarse, mediante una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, sobre el sustituyente $-NH_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de esta manera dicho X con dicho R^{1a} , proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en las reivindicaciones.

15 Cada uno de los Esquemas 2 - 7, a continuación, ilustra transformaciones específicas para la síntesis de algunos de los compuestos seleccionados de acuerdo con la fórmula general (I).

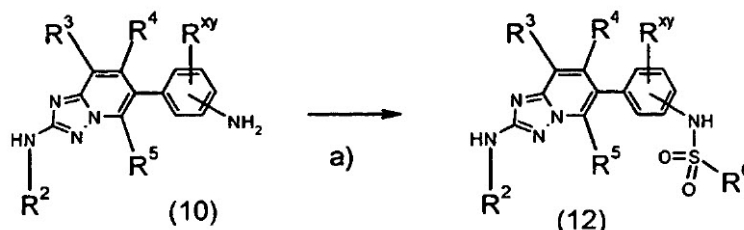
Esquema 2: Síntesis de compuesto de fórmula general (11)



20 Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. Y es un halógeno como se define en las definiciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . a) reacción de acoplamiento usando condiciones como se ha descrito previamente para la síntesis de

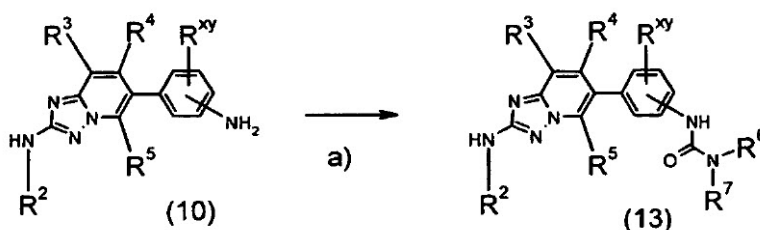
- intermedios de fórmula general (5); b) reacción de acoplamiento usando condiciones como se ha descrito previamente para la síntesis de intermedios de fórmula general (4); c) retirada de un grupo protector Boc usando condiciones conocidas para el experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999); d) Condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como HATU o TBTU y una base como carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como THF, DMF, DCM o NMP.

Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12)



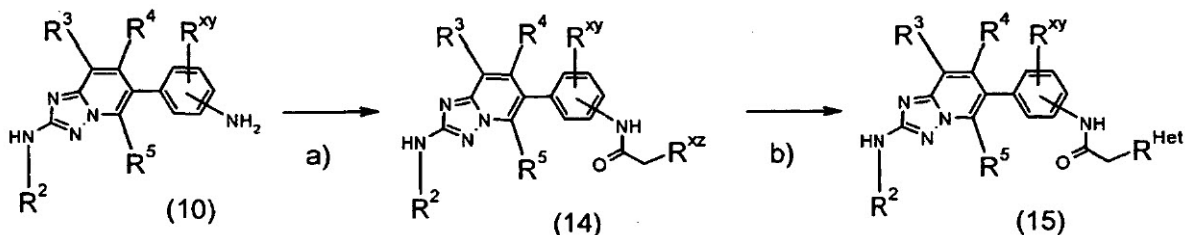
- Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula general (12), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . a) Condiciones para la formación de una sulfonamida, por ejemplo usando un cloruro de sulfonilo y una base como DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 70 °C.

Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula general (13)



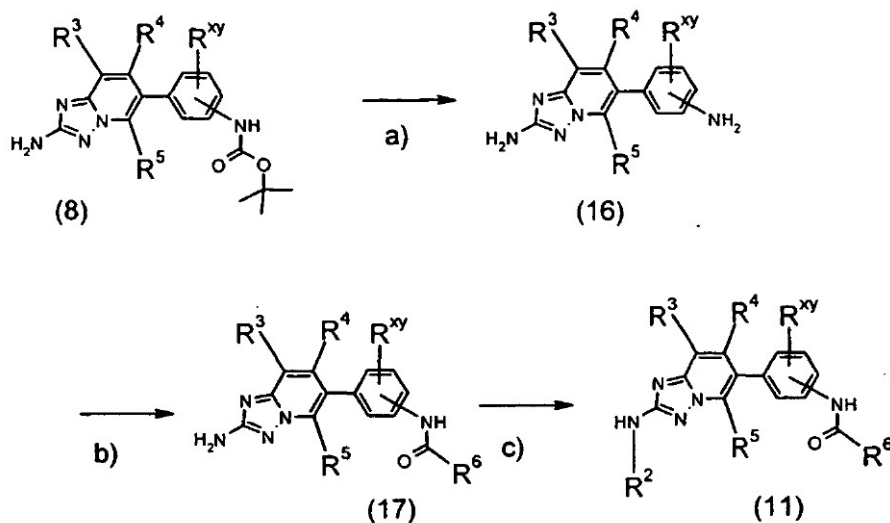
- Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula general (13), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . a) Condiciones para la formación de una urea, por ejemplo usando un isocianato en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 70 °C. Como alternativa, puede usarse un procedimiento en dos etapas que implica la reacción de cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente inerte como por ejemplo THF o DCM y una base como piridina a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente, seguido de reacción con una amina en un disolvente inerte como THF o DCM a temperaturas que varían de 0 °C a 40 °C.

Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula general (15)



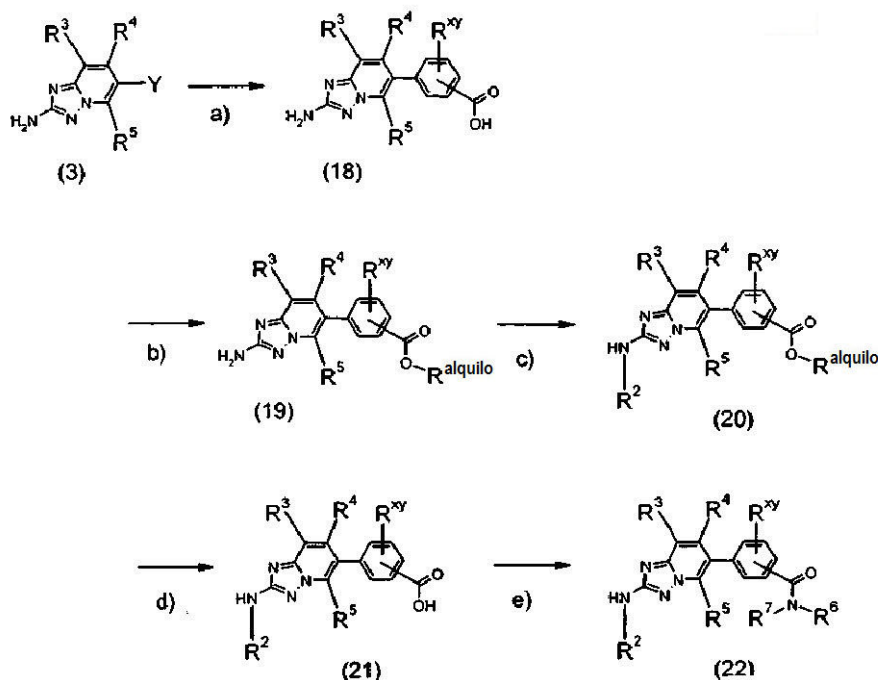
- Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula general (15), en la que R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . R^{xz} es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno. R^{Het} es heterociclo de 3 a 10 miembros, como se ha definido anteriormente. a) Condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP. Como alternativa, puede usarse un cloruro de ácido y una base como por ejemplo piridina en un disolvente inerte como por ejemplo THF o DCM. b) Reacción con una amina heterocíclica, como por ejemplo piperidina en un disolvente polar como por ejemplo DMF o NMP usando una base como por ejemplo carbonato potásico y opcionalmente usando una cantidad catalítica de yoduro potásico.

Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula general (11)



Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula general (11), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . a) retirada de un grupo protector Boc usando condiciones conocidas para el experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999); b) condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP; c) reacción de acoplamiento usando condiciones como se ha descrito previamente para la síntesis de intermedios de fórmula general (4).

10 **Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula general (22)**



Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula general (21), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en las definiciones y las reivindicaciones. R^{xy} es halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 . $R^{alquilo}$ es alquilo C_1-C_6 . a) reacción de acoplamiento usando condiciones como se ha descrito previamente para la síntesis de intermedios de fórmula general (5); b) formación de un éster usando condiciones conocidas para el experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999), por ejemplo usando cloruro de tionilo en el alcohol apropiado a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 100 °C; c) reacción de acoplamiento usando condiciones como se ha descrito previamente para la síntesis de intermedios de

15

fórmula general (4); d) hidrólisis para un éster usando condiciones conocidas para el experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999), por ejemplo hidróxido sódico en una mezcla de THF, metanol en agua a t.a.; e) condiciones para la formación de un enlace de amida, por ejemplo usando reactivos de acoplamiento como por ejemplo HATU o TBTU y una base como por ejemplo carbonato potásico o DIPEA en un disolvente inerte como por ejemplo THF, DMF, DCM o NMP.

Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para el experto en la materia y puede haber diversas maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no se necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden agitarse usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados, por ejemplo de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash (cromatografía sobre gel de sílice) o gel de sílice Isolute® Flash NH2 (cromatografía en gel de sílice en fase amino) junto con un sistema cromatográfico adecuado tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de serie de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electronebulización en línea junto con una columna de fase inversa pre-empaquetada adecuada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso. Se realizó UPLC-EM analítica como sigue:

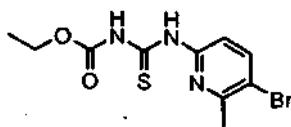
Procedimiento A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm; Temperatura: 60 °C; Disolvente A: agua+ ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 99 % A → 1 % A (1,6 min) → 1 % A (0,4 min); Flujo: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0 ml (0,1 mg-1 mg/ml de concentración de muestra); Detección: intervalo de exploración PDA 210-400 nm - Fijo y ESI (+), intervalo de exploración 170-800 m/z

Los nombres de los compuestos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.00 o ACD/Name Batch versión 12.01. Los nombres de los compuestos en formato tabla se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.00

Síntesis de compuestos intermedios

Ejemplo de Intermedio Int1.1

[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)carbamoil]carbamato de etilo



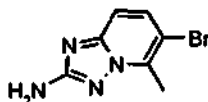
Se añadió etoxicarbonilisotiocianato (7,71 g) a una solución agitada de 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina (10,0 g) en dioxano (90 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Precipitó un sólido blanco. Se añadió hexano (100 ml) y el sólido blanco se recogió por filtración.

Rendimiento: 15,4 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,22 (t, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,37 (s a, 1H), 11,95 (s a, 2H).

Ejemplo de Intermedio Int1.2

6-bromo-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



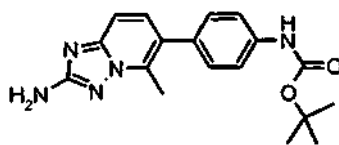
Se suspendió cloruro de hidroxilamonio (19,4 g) en metanol (95 ml) y etanol (90 ml) y se añadió base de Hünig (29 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 60 °C. El **Int1.3** (15,3 g) se añadió en porciones, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua (150 ml). Se recogió un sólido por filtración y se lavó con agua y se secó al vacío.

Rendimiento: 9,1 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,66 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,55 (d, 1 H).

Ejemplo de Intermedio Int2.1

[4-(2-amino-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]carbamato de terc-butilo

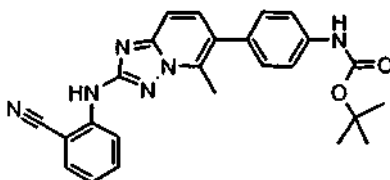


A una solución agitada del **Int1.2** (1,0 g) en 1-propanol (70 ml) se le añadió solución 2 M de carbonato potásico (6,6 ml), ácido {4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (1,39 g), trifenilfosfina (24 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (309 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 h. Se retiraron aprox. 50 ml del disolvente al vacío y se añadieron 300 ml de una mezcla de DCM y metanol (100:1). La mezcla se filtró y la solución se lavó con agua y con solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 980 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,49 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,23 - 7,37 (m, 4H), 7,55 (d, 2H), 9,48 (s, 1H).

10 Ejemplo de Intermedio Int2.2

(4-[2-[(2-cianofenil)amino]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil)carbamato de terc-butilo

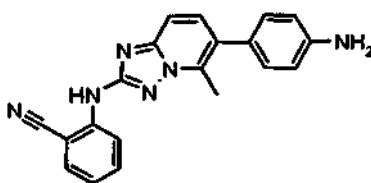


A una solución agitada del **Int2.1** (1,1 g) en tolueno (10,5 ml) se le añadió 2-bromobenzonitrilo (835 mg), Pd₂dba₃ (148 mg) y rac-BINAP (206 mg). El matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió carbonato de cesio (3,2 g), el matraz se desgasificó dos veces y se volvió a llenar con argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo consecutivamente con acetato de etilo y una mezcla de DCM y metanol (10:1). Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido blanco, que se recrystalizó en éter dietílico. Rendimiento: 690 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,50 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 7,16 (td, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,67 (td, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,06 (d, 1 H), 9,52 (s a, 1 H), 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo de Intermedio Int2.3

2-[6-(4-aminofenil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]amino}benzonitrilo



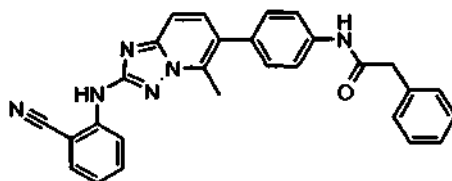
A una suspensión agitada del **Int2.2** (690 mg) en ácido acético (22 ml) se le añadió 1,3-dimetoxibenceno (2,0 ml) y dietileterato de trifluoruro de boro (0,26 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro adicional (0,1 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h. Se añadió una solución saturada de carbonato potásico, hasta que se alcanzó pH 10 y la mezcla se extrajo con DCM y metanol (10:1). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 91 mg del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,65 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,15 (td, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,66 (ddd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplos

35 Ejemplo 1.1

N-(4-[2-[(2-cianofenil)amino]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]fenil)-2-fenilacetamida



A una solución agitada del **Int2.3** (90 mg) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato potásico (256 mg), ácido fenilacético (55 mg) y TBTU (424 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se recristalizó en etanol. Rendimiento: 39 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,61 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 7,12 (td, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 3H), 8,02 (d, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

- Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, por cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia. Análogamente, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, por cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

- La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes para la actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afectará negativamente a los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre una afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de dosificación unitaria eficaz convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

- Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundido, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo ordinario de carcasa de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.

- En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden formarse en comprimidos con bases para comprimido convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz junto con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes cuya función es ayudar en la degradación y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de comprimidos y evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o magnesio, estearato de calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerles más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos.

- Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Se proporciona el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfatidas de origen natural tales como semilla de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, y un conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o interperitoneal, en forma de dosificaciones inyectables del compuesto preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino, amonio, y trietanolamina de ácido graso y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquilo piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención típicamente contendrán de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % en peso del ingrediente activo en solución. Pueden usarse también ventajosamente conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Son ilustrativos de los tensioactivos usados en las formulaciones parenterales las clases de ésteres ácido graso de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser una fosfatida de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o

5 disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando o fijo, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención puede administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

10 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, microesferas poliméricas y gel polimérico que se conocen en la técnica.

20 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de administración mecánico. La construcción y uso de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hemato-encefálica. Uno de estos sistemas de administración implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

25 Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, denominados generalmente vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science Et Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science Et Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science Et Technology 1997, 51(4), 166-171.

35 Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición para su ruta de administración concebida incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

40 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂ClC-CClF₂ y CClF₃)

45 **agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);

50 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, polímeros de bloques, caucho natural y

- sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato)
- 5 **agentes portadores** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, jarabe de goma arábiga, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de coco, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua para inyección bacteriostática)
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, edetato disódico y ácido edético)
- colorantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, Rojo FDEtC N° 3, Rojo FDEtC N° 20, Amarillo FDEtC N° 6, Azul FDEtC N° 2, Verde DEtC N° 5, Naranja DEtC N° 5, Rojo DEtC N° 8, caramelo y rojo óxido férrico);
- 10 **agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, goma arábiga, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, gelatina y acetato ftalato de celulosa)
- 15 **aromatizantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, coco, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 20 **bases de pomada** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono-o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- 25 **plastificantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, dietil ftalato y glicerol);
- disolventes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 30 **agentes de refuerzo** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, alcohol cetílico, cetil ésteres de cera, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases de supositorio** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 35 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- 40 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- anti-adherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, goma arábiga, ácido alginico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);
- 45 **diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

5 **excipientes para compresión directa de comprimido** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, fosfato cálcico dibásico);

disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidón);

10 **deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, dióxido de titanio);

agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, cera de carnauba y cera blanca);

15 **agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, dextrosa y cloruro sódico);

agentes para aumentar la viscosidad (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

20 **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

Solución IV estéril: una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención puede prepararse usando agua inyectable, estéril, y el pH se ajusta si fuera necesario. La solución se diluye para administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.

25 Polvo liofilizado para administración IV: una preparación estéril puede prepararse con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32 - 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable y estéril, o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 - 0,4 mg/ml, y se administra como embolada IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

30 Suspensión intramuscular: puede prepararse la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto de la presente invención insoluble en agua, deseado

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

35 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de carcasa dura: se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina duras convencionales de dos piezas cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

40 Cápsulas de gelatina blandas: se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.

45 Comprimidos: se prepara un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o absorción retrasada.

Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata: estas son formas de dosificación oral sólidas preparadas por procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y administración de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólido o comprimidos encapsulados mediante técnicas de secado por congelación y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Terapias combinadas

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes farmacéuticos distintos, cuando la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con anti-hiper-proliferativos u otros agentes de indicación conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, aunque sin limitación, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalado de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o anti-hormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucina difitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucano, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidróico, etopophos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, mono-fosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximasterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicamina, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiourea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroída, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, renio-186 etidronato, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, eestreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludróico, topotecano, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, zinostatina estimalamer, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentano, sorafenib, avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarin, eflornithina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, tonafamib, miproxifeno, minodronato, EM-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, notatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifamib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfin, vinflunina, Z-100, ácido zoledróico o combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, aunque sin limitación, los compuestos enumerados en los regímenes de fármaco quimioterapéutico para el cáncer en la 11ª Edición de Merck Index, (1996), que se incorpora en este documento por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecán, leucovorin, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno,

estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitación, aquellos compuestos cuyo uso está admitido para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en este documento por referencia, tales como inoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitación, otros agentes anti-cancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también junto con proteínas terapéuticas. Tales proteínas terapéuticas adecuadas para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, aunque sin limitación, anticuerpos monoclonales supraagonistas de interferón (por ejemplo, interferón .alfa., .beta., o .gamma.), Tuebingen, vacuna proteica TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermin, mecasermin rinfabato, oprelvekina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica para ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapia basada en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lextatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab unido a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAguda, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, Javelina - cáncer de próstata, Javelina - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como la proteína terapéutica incluyen, aunque sin limitación, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, y infliximab.

En general., el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- (1) producir una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente en solitario,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con un solo agente y ciertas otras terapias combinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de tipos de cáncer diferentes en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos por quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para el progreso del tumor, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como aquellos de los agentes usados en solitario, en comparación con los casos conocidos donde otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

Procedimientos para sensibilizar las células a la radiación

En una realización distinta de la presente invención, puede usarse un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento por radiación de la célula hace a la célula más susceptible al daño al ADN y a la muerte celular de lo que sería la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para destruir una célula, en el que a una célula se le administran uno o más compuestos de la invención junto con terapia por radiación convencional.

5 La presente invención también proporciona un procedimiento para hacer a una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para provocar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un procedimiento, o una combinación de los mismos, para provocar daño al ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o destruir la célula.

10 En una realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un agente para dañar el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente para dañar el ADN para destruir la célula. Los agentes para dañar el ADN útiles en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación por ionización (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinógenos y agentes mutagénicos.

15 En otra realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir un daño en el ADN. Tales procedimientos incluyen, aunque sin limitación, activar una ruta de señalización celular que da como resultado el daño al ADN cuando se activa la ruta, inhibir una ruta de señalización celular que da como resultado un daño al ADN cuando se inhibe la ruta, e inducir un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado un daño al ADN. A modo de ejemplo no limitante, puede inhibirse una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de esta manera la reparación del daño al ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño al ADN en una célula.

20 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula concomitantemente con la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de que haya comenzado la radiación u otra inducción de daño al ADN en la célula.

25 En otro aspecto, la célula es *in vitro*. En otra realización, la célula es *in vivo*.

30 Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la Mps-1 y, por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o la metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

40 Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, como se describe y define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado anteriormente.

45 Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I), descrito previamente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito previamente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

50 Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o la metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores

urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

5 El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", como se usa en el presente documento, debe entenderse que significa preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociada con, es responsable de, o da como resultado la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o la metástasis de los mismos.

Procedimiento para tratar trastornos hiper-proliferativos

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiper-proliferativos en mamíferos. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, 15 metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiper-proliferativos incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

20 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, aunque sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de pulmón microcítico y macrocítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

25 Los ejemplos de cánceres del cerebro incluyen, aunque sin limitación, glioma del tallo encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma,ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, aunque sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, aunque sin limitación, cáncer endometrial, cervical, de ovarios, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

30 Los tumores del tracto digestivo incluyen, aunque sin limitación, cánceres anal, de colon, colorectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, aunque sin limitación, cánceres de la vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y de las papilas renales humanas.

Los cánceres del ojo incluyen, aunque sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

35 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, aunque sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel distinto de melanoma.

40 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, aunque sin limitación, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de los labios y la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, aunque sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma que no es de tipo Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, aunque sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rbdomiosarcoma.

45 Las leucemias incluyen, aunque sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero existen también con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

50 El término "tratando" o "tratamiento", como se indica a lo largo del presente documento, se usa convencionalmente, por ejemplo, para la gestión o cuidado de un sujeto para el fin de combatir, mitigar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos para tratar trastornos por quinasa

5 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad aberrante de quinasa extracelular en mitógenos, incluyendo, aunque sin limitación, apoplejía, fallo cardíaco, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazos de xenoinjerto, choque séptico o asma.

Pueden usarse cantidades eficaces de compuestos de la presente invención para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anterior. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades pueden tratarse con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

10 La expresión "actividad aberrante de quinasa" o "actividad aberrante de tirosina quinasa", incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica a este. Los ejemplos de tal actividad aberrante, incluyen, aunque sin limitación, sobre-expresión del gen o polipéptido; amplificación del gen; mutaciones que producen actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, deleciones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

15 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad de quinasa, especialmente de quinasa extracelular mitogénica, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo, y formas diastereoisoméricas del mismo. La actividad de quinasa puede inhibirse en las células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

20 Procedimientos para tratar trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona procedimientos para tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anormal.

25 La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos superfluos. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía de prematuros [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), reestenosis, restenosis en endoprótesis, restenosis en injerto vascular, etc. Además, el mayor suministro sanguíneo asociado con el tejido canceroso y neoplásico, alienta el crecimiento, conduciendo a una rápida ampliación del tumor y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, alentando la metástasis y la dispersión consecuente del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos angiogénicos mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación celular endotelial u otros tipos implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos de células.

Dosis y administración

40 En base a técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y trastornos angiogénicos, por ensayos de toxicidad convencionales y por ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, puede determinarse la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

50 La cantidad total del ingrediente activo a administrar generalmente variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, las "vacaciones en la toma de un fármaco" en las que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un cierto periodo de tiempo, pueden ser beneficiosas para el balance global entre efecto farmacológico y tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces por día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El

régimen de dosificación tópica diario promedio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

- 5 Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y de continuación para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección según lo determine el médico que le atienda, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármaco, y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo pueden determinarlo los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o la metástasis de los mismos.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular en terapia y prevención, es decir profilaxis, del crecimiento del tumor y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y fases con o sin pre-tratamiento del crecimiento del tumor.

Los procedimientos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos para los expertos en la materia.

- 20 Los experimentos de ensayo ejemplares descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención, aunque la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

- 25 Las células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humanas dependientes de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma humanas de pulmón macrocítico, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma cervical humanas, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humanas resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlin; células tumorales cervicales humanas HeLa, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se colocaron en placas a una densidad de 5000 células/pocillo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de su medio de crecimiento respectivo
30 complementado con 10 % de suero de ternera fetal. Después de 24 horas, las células de una placa (placa del punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase más adelante), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo nuevo (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 mM, así como en el intervalo de 0,01-30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determina por
35 tinción de las células con violeta de cristal: las células se fijaron añadiendo 20 μ l/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta de cristal al 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El tinte se disolvió añadiendo 100 μ l/punto de
40 medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio en el número de células, en porcentaje, se calculó por normalización de los valores medidos para los valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ m) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software propio de la empresa.

Ensayo de quinasa Mps-1

- La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico biotilado. La detección del producto fosforilado se consigue por transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) de anticuerpo anti-fosfo-Serina/Treonina marcado con Europio como donador para estreptavidina marcada con alofocianina reticulada (SA-XLent) como aceptor. Los compuestos se ensayan para su inhibición de la actividad de
50 quinasa.

Se usó quinasa Mps-1 recombinante de longitud completa humana marcada N-terminalmente con GST (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, N° cat. PV4071). Como el sustrato para la reacción de quinasa se usó un péptido biotilado de la secuencia de amino-ácidos PWDPDADITEILG (extremo C en forma de amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

- 55 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM, pH 7,7, BSA al 0,05 %, Pluronic F-127 al 0,001 %] y la mezcla se incubó durante

15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del inicio de la reacción de quinasa. Después, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de 16,7 adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato peptídico (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote enzimático y se eligió apropiadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 3 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (Hepes 100 mM, pH 7,4, BSA al 0,1 %, EDTA 40 mM, 140 nM de Streptavidin-XLent [Nº 61 GSTXLB, Fa. Cis Bio-international, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [Nº AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con Europio al Streptavidin-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (perkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "proporción normalizada corregida para el blanco" (una lectura específica Viewlux, similar a la proporción tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en las que la superposición del blanco y el donador de Eu se restan de la señal a 665 nm antes de calcular la proporción) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo excepto la enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, dilución en serie preparada antes del ensayo al nivel de soluciones madre conc. 100 veces por diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Número de Ejemplo	Inhibición de MPS1, CI ₅₀ en M
Ejemplo 1.1	1,8E-09

Ensayo del punto de control del ensamblaje por husillo

El punto de control del ensamblaje por husillo asegura la segregación apropiada de cromosomas durante la mitosis. Tras entrar en mitosis, los cromosomas empiezan a condensarse, lo que va acompañado de la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La desfosforilación de la histona H3 en la serina 10 comienza en anafase y termina en la telofase temprana. Por consiguiente, la fosforilación de la histona H3 en la serina 10 puede utilizarse como un marcador de células en mitosis. El nocodazol es una sustancia desestabilizadora de microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control del ensamblaje por husillo. Las células se detienen en mitosis en la transición G2/M y presentan una histona H3 fosforilada en la serina 10. Una inhibición del punto de control del ensamblaje por husillo por inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol, y las células completan la mitosis prematuramente. Esta alteración es detectada por la disminución de células con fosforilación de histona H3 en la serina 10. Este descenso se usa como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir una interferencia mitótica.

Las células cultivadas de la línea celular del tumor cervical humano HeLa (ATCC CCL-2) se pusieron a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 µl de medio de Dulbecco (sin rojo de fenol, sin piruvato sódico, con 1000 mg/ml de glucosa, con piridoxina) complementado con glutamina al 1 % (v/v), penicilina al 1 % (v/v), estreptomina al 1 % (v/v) y suero de ternera fetal al 10 % (v/v). Después de la incubación durante una noche a 37 °C, se añadieron 10 µl/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 µg/ml a las células. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M del progreso del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 mM - 10 mM; la concentración final del disolvente DMSO era 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37 °C en presencia de los compuestos de ensayo. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4 °C durante una noche y después se permeabilizaron en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloquearon en albúmina de suero bovina (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron 20 µl/pocillo de solución de anticuerpo (anti-fosfo-histona H3 clon 3H10, FITC; Upstate, Nº Cat. 16-222; dilución 1:200) a las células, que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después de esto, las células se lavaron con PBS y se añadieron 20 µl/pocillo de solución del tinte HOECHST 33342 (5 µg/ml) a las células y las células se incubaron 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS y después se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4 °C hasta su análisis. Se adquirieron imágenes con un lector de Análisis de Alto Contenido de Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con un software de análisis de imágenes MetaXpress™ de Molecular Devices utilizando el módulo de aplicación Ciclo Celular. En este ensayo se midieron ambos marcadores HOECHST 33342 e Histona H3 fosforilada

5 en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para contar el número de células. La tinción de la Histona H3 fosforilada en la serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol, indicando un progreso mitótico inapropiado. Los datos de ensayo en bruto se analizaron adicionalmente por análisis de regresión logística con cuatro parámetros para determinar el valor de CI_{50} para cada compuesto ensayado.

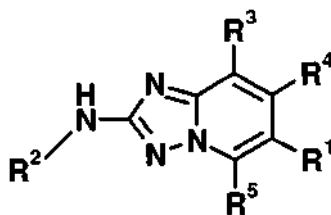
Resultará evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse ensayos para otras quinasas Mps de una manera análoga usando los reactivos apropiados.

10 De esta manera, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas Mps-1 y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, más particularmente en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o la metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 5 R¹ representa un grupo arilo
- que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10 R⁶-(alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -OC(=O)-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R⁷)C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R⁷)S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)NR⁶R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R⁷)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂NR⁶R⁷, -S(=O)(=NR⁶)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁶, -N=S(=O)(R⁶)R⁷

y

- 15 - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R² representa un grupo arilo o grupo heteroarilo

- 25 que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

35 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₄-, halo-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, halo-alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo C₃-C₆-;

40 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, amino, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₄-, halo-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-, hidroxil-alquilo C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, halo-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, halo-alqueno C₂-C₆-, halo-alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, o halo-cicloalquilo C₃-C₆-;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-;

- 45 R⁶ representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆-, heterociclo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(cicloalquilo C₃-C₆)-, -(CH₂)_q-(heterociclo de 3 a 10 miembros)-, -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-

5 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, aril-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸-, -C(=O)O-R⁸-, -OC(=O)-R⁸-, -N(H)C(=O)R⁸-, -N(R⁷)C(=O)R⁸-, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸-, -N(R⁷)S(=O)R⁸-, -S(=O)N(H)R⁸-, -S(=O)NR⁸R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁸-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆-, o cicloalquilo C₃-C₆-, o

10 NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆- o cicloalquilo C₃-C₆-;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆-, o cicloalquilo C₃-C₆-;

n, m, p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ representa un grupo arilo

- que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 R⁶-(alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁶-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶-, -C(=O)O-R⁶-, -OC(=O)-R⁶-, -N(H)C(=O)R⁶-, -N(R⁷)C(=O)R⁶-, -N(H)C(=O)NR⁶R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷-, -NR⁶R⁷-, -C(=O)N(H)R⁶-, -C(=O)NR⁶R⁷-, R⁶-S-, R⁶-S(=O)-, R⁶-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁶-, -N(R⁷)S(=O)R⁶-, -S(=O)N(H)R⁶-, -S(=O)NR⁶R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁶-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁶-, -S(=O)₂N(H)R⁶-, -S(=O)₂NR⁶R⁷-, -S(=O)(=NR⁶)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁶-, -N=S(=O)(R⁶)R⁷;

25 N=S(=O)(R⁶)R⁷;

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸-, -C(=O)O-R⁸-, -OC(=O)-R⁸-, -N(H)C(=O)R⁸-, -N(R⁷)C(=O)R⁸-, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, -N(H)S(=O)R⁸-, -N(R⁷)S(=O)R⁸-, -S(=O)N(H)R⁸-, -S(=O)NR⁸R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁸-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

35 N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R² representa un grupo arilo o grupo heteroarilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

40 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-, R⁸-(alcoxi C₁-C₆ alquilo C₁-C₆)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸-, -C(=O)O-R⁸-, -OC(=O)-R⁸-, -N(H)C(=O)R⁸-, -N(R⁷)C(=O)R⁸-, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷-, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, -N(H)S(=O)R⁸-, -N(R⁷)S(=O)R⁸-, -S(=O)N(H)R⁸-, -S(=O)NR⁸R⁷-, -N(H)S(=O)₂R⁸-, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

45 N(R⁷)S(=O)₂R⁸-, -S(=O)₂N(H)R⁸-, -S(=O)₂NR⁸R⁷-, -S(=O)(=NR⁸)R⁷-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸-, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil-, alquilo C₁-C₄-, halo-alquilo C₁-C₄-, o alcoxi C₁-C₄-;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, o alcoxi C₁-C₆-;

50 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, -NR⁸R⁷-, -C(=O)N(H)R⁸-, -C(=O)NR⁸R⁷-, R⁸-O-;

55 R⁶ representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆-, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-(cicloalquilo C₃-C₆), -(CH₂)_q-(heterociclilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-arilo, o -(CH₂)_q-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C₁-C₆-, halo-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquilo C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-, R⁸-(alquilo

5 C_1-C_6 -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6-alquilo\ C_1-C_6-O)$ -, aril-, R^8-O -, $-C(=O)R^8$ -, $-C(=O)O-R^8$ -, $-OC(=O)-R^8$ -, $-N(H)C(=O)R^8$ -, $-N(R^7)C(=O)R^8$ -, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ -, $-NR^8R^7$ -, $-C(=O)N(H)R^8$ -, $-C(=O)NR^8R^7$ -, R^8-S -, $R^8-S(=O)-$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)R^8$ -, $-S(=O)N(H)R^8$ -, $-S(=O)NR^8R^7$ -, $-N(H)S(=O)_2R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ -, $-S(=O)_2N(H)R^8$ -, $-S(=O)_2NR^8R^7$ -, $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ -, $-N=S(=O)(R^8)R^7$; R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

o

10 NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxilo, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxi-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alqueno C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 -;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

n , m , p representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2 o 3;

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

R^1 representa un grupo arilo

- que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 $R^6-(alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -, $R^6-(alcoxi\ C_1-C_6)$ -, $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O$ -, $R^6-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^6-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6-O)$ -, R^6-O -, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-OC(=O)-R^6$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-N(R^7)C(=O)R^6$ -, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ -, $-NR^6R^7$ -, $-C(=O)N(H)R^6$ -, $-C(=O)NR^6R^7$ -, R^6-S -, $R^6-S(=O)-$ -, $R^6-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^6$ -, $-N(R^7)S(=O)R^6$ -, $-S(=O)N(H)R^6$ -, $-S(=O)NR^6R^7$ -, $-N(H)S(=O)_2R^6$ -, $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)_2N(H)R^6$ -, $-S(=O)_2NR^6R^7$ -, $-S(=O)(=NR^6)R^7$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^6$ -, $-N=S(=O)(R^6)R^7$;

25

y

- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxi-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, $R^8-(alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6-O)$ -, R^8-O -, $-C(=O)R^8$ -, $-C(=O)O-R^8$ -, $-OC(=O)-R^8$ -, $-N(H)C(=O)R^8$ -, $-N(R^7)C(=O)R^8$ -, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ -, $-NR^8R^7$ -, $-C(=O)N(H)R^8$ -, $-C(=O)NR^8R^7$ -, R^8-S -, $R^8-S(=O)-$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)R^8$ -, $-S(=O)N(H)R^8$ -, $-S(=O)NR^8R^7$ -, $-N(H)S(=O)_2R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ -, $-S(=O)_2N(H)R^8$ -, $-S(=O)_2NR^8R^7$ -, $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ -, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

35

R^2 representa un grupo arilo o grupo heteroarilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

40 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxi-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, $R^8-(alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6-O)$ -, $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ -, R^8-O -, $-C(=O)R^8$ -, $-C(=O)O-R^8$ -, $-OC(=O)-R^8$ -, $-N(H)C(=O)R^8$ -, $-N(R^7)C(=O)R^8$ -, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ -, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ -, $-NR^8R^7$ -, $-C(=O)N(H)R^8$ -, $-C(=O)NR^8R^7$ -, R^8-S -, $R^8-S(=O)-$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)R^8$ -, $-S(=O)N(H)R^8$ -, $-S(=O)NR^8R^7$ -, $-N(H)S(=O)_2R^8$ -, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ -, $-S(=O)_2N(H)R^8$ -, $-S(=O)_2NR^8R^7$ -, $-S(=O)(=NR^8)R^7$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$ -, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

45

R^3 , R^4 , representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: halo-, hidroxil-, ciano-;

R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 -,

50 heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -arilo, o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

55 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxi-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, $R^8-(alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-C_6\ alquilo\ C_1-C_6)$ -, $R^8-(alcoxi\ C_1-$

C_6 alquilo C_1-C_6)-O-, aril-, R^8-O- , $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$, $-OC(=O)-R^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-N(H)S(=O)_2R^8$, $-N(R^7)S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$, $-S(=O)(=NR^8)R^7$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$, $-N=S(=O)(R^8)R^7$;

5 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

o

NR^6R^7 juntos

representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquino C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 -;

R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

n representa un número entero de 0 o 1;

m representa un número entero de 0, 1 o 2;

15 p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que:

20 R^1 representa un grupo fenilo

- que está sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

R^6 -(alcoxi C_1-C_6)-, R^6-O- , $-C(=O)R^6$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, R^6-S- , $R^6-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, y

25 - que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

halo-, hidroxil-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$;

R^2 representa un grupo arilo

que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 halo-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^8$, $-N(R^7)S(=O)R^8$, $-S(=O)N(H)R^8$, $-S(=O)NR^8R^7$, $-S(=O)_2N(H)R^8$, $-S(=O)_2NR^8R^7$;

R^3 , R^4 , representan un átomo de hidrógeno;

35 R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R^6 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q$ -(heterociclilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -arilo, o $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

40 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$, $-NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, R^8-S- , $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

45 o

NR^6R^7 juntos representan un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con halógeno, hidroxil, ciano-, nitro-, alquilo C_1-C_6 -, halo-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquilo C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquino C_2-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_6 -;

50 R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 -, o cicloalquilo C_3-C_6 -;

n representa un número entero de 0 o 1;

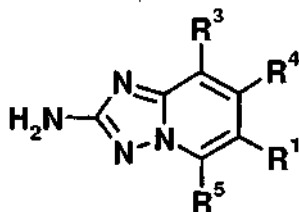
q representa un número entero de 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 que es:

N-(4-{2-[(2-cianofenil)amino]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}fenil)-2-fenilacetamida.

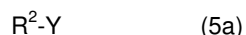
5 6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, procedimiento en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (5):



(5)

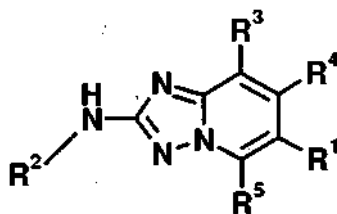
10 en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

se hace reaccionar con un haluro de arilo de fórmula general (5a):



15 en la que R² es como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 e Y representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonyloxi o nonafluorobutylsulfonyloxi, por ejemplo,

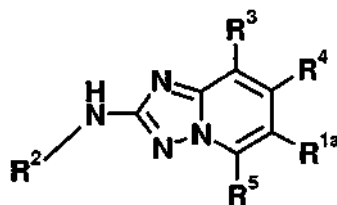
proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, procedimiento en el cual un compuesto intermedio de fórmula general (7):



(7)

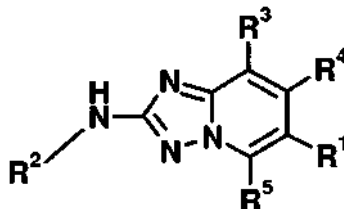
en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH₂,

25 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general:



en la que R^{1b} es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, y X es un grupo funcional adecuado a través del cual puede acoplarse el R^{1b} del compuesto $R^{1b}\text{-X}$ (7a), mediante una reacción de acoplamiento, tal como una reacción de acoplamiento de amida por ejemplo, sobre el sustituyente $-\text{NH}_2$ unido al grupo arilo R^{1a} del compuesto (7), reemplazando de esta manera dicho X con dicho R^{1a} ,

proporcionando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, particularmente en el que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediado por Mps-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

y

- uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalan; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un anti-andrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

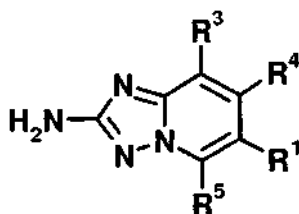
12. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, particularmente en el que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediado por

Mps-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores del cerebro, y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón macrocíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o la metástasis de los mismos.

5

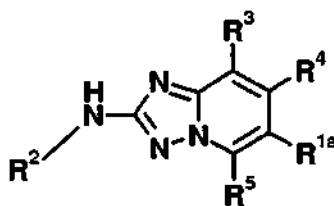
14. Un compuesto de fórmula general (5):



(5)

10 en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

15. Un compuesto de fórmula general (7):



(7)

15 en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y R^{1a} es un grupo arilo al que está unido un sustituyente -NH₂.

16. Uso de un compuesto de fórmula general (5) de acuerdo con la reivindicación 14 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 17. Uso de un compuesto de fórmula general (7) de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.