

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 802**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011** **E 11796994 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014** **EP 2651947**

54 Título: **Imidazopirazinas 6-tiosustituídas para uso como inhibidores de MPS-1 y TKK en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

30 Prioridad:

17.12.2010 EP 10195699

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

06.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOPPITZ, MARCUS;
KLAR, ULRICH;
JAUTELAT, ROLF;
KOSEMUND, DIRK;
BOHLMANN, ROLF;
BADER, BENJAMIN;
LIENAU, PHILIP y
SIEMEISTER, GERHARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 530 802 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

Imidazopirazinas 6-tiosustituidas para uso como inhibidores de MPS-1 y TKK en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos

5 La presente invención se refiere a compuestos de imidazopirazinas sustituidas de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, a métodos e intermedios 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.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben Mps-1 (Huso Monopolar 1) cinasa (conocida también como tirosina treonina cinasa, TTK). La Mps-1 es una Ser/Thr cinasa de especificidad dual que desempeña un papel fundamental en la activación del punto de control mitótico (también conocido 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 hijas. Tras entrar en mitosis, los cromosomas se fijan en 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 ese modo, 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 (deficientes en la detención mitótica, MAD 1-3) y Bub (gemación desinhibida por bencimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, Mps-1 cinasa 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 Mps-1 cinasa en la señalización del punto de control mitótico se ha mostrado mediante el silenciamiento por shRNA, genética química así como inhibidores químicos de Mps-1 cinasa [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 abundantes pruebas que relacionan una función reducida pero incompleta del punto de control mitótico con aneuploidia 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 falta de segregación grave del cromosoma e inducción de 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 abolición del punto de control mitótico a través de la inhibición farmacológica de Mps-1 cinasa u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y neoplasias linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular descontrolada.

Los fármacos antimitóticos probados, tales como alcaloides de la vinca, taxanos o epotilonas, activan el punto de control del ensamblaje del huso (SAC), induciendo una detención mitótica ya sea estabilizando o desestabilizando la dinámica de microtúbulos. Esta detención evita la separación de cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. La detención prolongada en la mitosis fuerza a una célula a la salida mitótica sin citocinesis, o a la catástrofe mitótica que conduce a la muerte celular. Por el contrario, los inhibidores de Mps-1 inducen una inactivación del SAC que acelera la progresión de las células a través de la mitosis, dando como resultado una falta de segregación grave del cromosoma y finalmente la muerte celular.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Mps-1 deberían ser valiosos terapéuticamente para el tratamiento de trastornos asociados con procesos celulares proliferativos descontrolados potenciados, tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades fúngicas, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Por lo tanto, los inhibidores de Mps-1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas como agentes individuales o en combinación con otros fármacos.

Se conoce de la técnica anterior que diferentes clases de compuestos muestran un efecto inhibitor sobre Mps-1 cinasa. Por ejemplo, el documento WO2010/124826A1 describe compuestos de imidazoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1 cinasa; el documento WO2011/026579A1 describe aminoquinoxalinas sustituidas como

inhibidores de Mps-1. Los documentos WO2011/063908A1, WO2011/064328A1 así como WO2011063907A1, describen derivados de triazolopiridinas como inhibidores de Mps-1 cinasa.

Los derivados de imidazopirazinas se han descrito para el tratamiento o profilaxis de diferentes enfermedades:

5 la publicación de solicitud de patente US US 2005/0009832 (Sugen, Inc.) se refiere al uso de imidazopirazinas 8-amino-aril-sustituídas como inhibidores de cinasas. Se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas.

El documento WO 2007/058942 A2 (Schering Corporation) se refiere a imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasas y/o cinasas del punto de control. En particular, se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas.

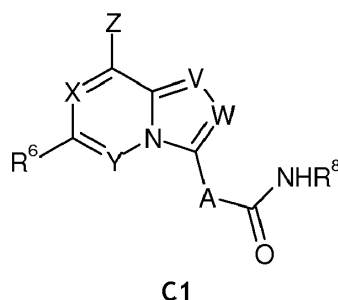
El documento WO 2004/026877 A1 (Schering Corporation) se refiere a imidazopirazinas como inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas. En particular, se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas.

10 El documento WO 2007/145921 A1 (Schering Corporation) se refiere a imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasas. En particular, se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas que están sustituidas, *entre otras*, en la posición 2.

15 El documento WO 2008/057512 A2 (Schering Corporation) se refiere a imidazopirazinas como inhibidores de proteína cinasas. En particular, se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas que están sustituidas, *entre otras*, en la posición 6 vía un átomo de azufre.

El documento WO 2009/024585 A2 (Biofocus DPI Limited) se refiere a imidazopirazinas que se pueden usar para la prevención y tratamiento de una infección viral, en particular HCV, HRV, Sb y/o CVB. En particular, se refiere a imidazo[1,2-a]pirazinas.

20 El documento WO 2011/013729A1 describe derivados de imidazol condensados como inhibidores de Mps-1. Entre los derivados de imidazol condensados descritos, también están los derivados de imidazopirazinas. Por ejemplo, el documento WO 2011/013729A1 describe compuestos de fórmula C1:



en la que (X, Y, V, W) es (-N=, =CR¹-, =N-, -CR⁷=) (-CR²=, =N-, =N-, -CR⁷=) (-N=, =CR¹- =N-, -N=) o (-N=, =CR¹-, -O-, -N=);

25 R⁸ es cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z es un grupo representado por la fórmula -NR³R⁴, o un grupo representado por la fórmula -OR⁵;

A es un anillo hidrocarbonado aromático sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido;

30 R¹, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ representan una gran variedad de sustituyentes (véase el documento WO 2011/013729A1, por ejemplo la reivindicación 1).

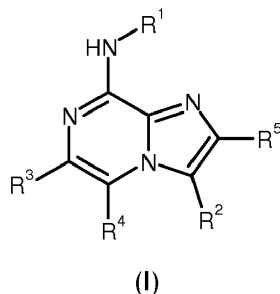
35 Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de imidazopirazina específicamente sustituidos de fórmula general (I) de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y define aquí, y que en lo sucesivo 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.

40 En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1 cinasa y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por huso monopolar 1 cinasa (Mps-1), tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, 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 de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



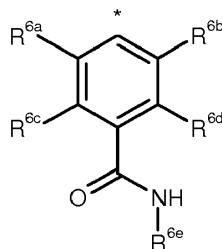
en la que:

R^1 representa un resto $^*CH_2-Z$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

10 en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')$ N-alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

15 dicho grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')$ N-alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo, está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, ó 4 grupos R^7 ;

R^2 representa un grupo



20

en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

25 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo $-CN$, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R(R')$ N-alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)N(R)R'$, $-O(C=O)OR$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$; y

30 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-CN$, alquilo de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 ;

R^3 representa un grupo alquilo de C_1-C_6-S- , $-S-(CH_2)_m$ -alqueno de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalqueno de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

35 dicho grupo alquilo de C_1-C_6-S- , $-S-(CH_2)_m$ -alqueno de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalqueno de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalqueno de 4 a

8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R' está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

10 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

20 m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

25 La presente invención se refiere además a métodos e intermedios para preparar dichos compuestos de imidazopirazinas sustituidas de fórmula general (I), 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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos como se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

30 La expresión "átomo de halógeno" o "halo-" debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 La expresión "alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado 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 de C₁-C₄"), *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("alquilo de C₁-C₃"), *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, n-propilo- o iso-propilo.

40 La expresión "halo-alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente, en el que la expresión "alquilo de C₁-C₆" se define *más arriba*, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, *es decir*, siendo un átomo de halógeno independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo de C₁-C₆ es, *por ejemplo*, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

45 La expresión "alcoxi de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-(alquilo de C₁-C₆), en que la expresión "alquilo de C₁-C₆" se define *más arriba*, *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.

50 La expresión "halo-alcoxi de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi de C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi de C₁-C₆ es, *por ejemplo*, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, o -OCH₂CF₃.

La expresión "alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi de C₁-C₆, como se define *más arriba*, *por ejemplo* un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxi-alquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero de los mismos.

La expresión "halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆ es, *por ejemplo*, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

La expresión "alqueno de C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alqueno de C₂-C₃"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden estar aislados, 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-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-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-isopropilprop-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.

La expresión "alquino de C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alquino de C₂-C₃"). Dicho grupo alquino de 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-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

La expresión "cicloalquilo de C₃-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("cicloalquilo de C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₆ es *por ejemplo*, un anillo hidrocarbonado monocíclico, *por ejemplo* un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo hidrocarbonado bicíclico.

La expresión "cicloalqueno de C₄-C₈" debe entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno de C₄-C₈ es, *por ejemplo*, un anillo hidrocarbonado monocíclico, *por ejemplo* un ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico, *por ejemplo* un anillo de ciclooctadienilo.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" debe entenderse que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆ o halo-alquilo de C₁-C₆; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo

esté unido al resto de la molécula vía uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo mencionados anteriormente (un “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen un heteroátomo mencionados anteriormente (“un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros”).

Particularmente, sin estar limitados a ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,1-dióxido-1,2-tiazinan-2-ilo, o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzocondensado.

Dicho heterociclo puede ser bicíclico, tal como, sin estar limitados a ello, 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, por ejemplo.

Como se menciona *más arriba*, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tal como, sin estar limitados a ello, 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 benzocondensado, tal como, sin estar limitados a ello, un anillo de dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

La expresión “heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros” debe entenderse que significa un anillo hidrocarbonado insaturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆- o halo-alquilo de C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula vía uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, al átomo de nitrógeno. Ejemplos de dicho heterocicloalqueno 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-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirano, 1-óxido-3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, dihidropirano, o puede estar benzocondensado.

El término “arilo” debe entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono-, o bi- o tricíclico, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo “arilo de C₆-C₁₄”), un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo “arilo de C₆”), *por ejemplo* un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo “arilo de C₉”), *por ejemplo* un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo “arilo de C₁₀”), *por ejemplo* un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo “arilo de C₁₃”), *por ejemplo* un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo “arilo de C₁₄”), *por ejemplo* un grupo antranilo.

El término “heteroarilo” debe entenderse que significa preferentemente un sistema anular aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos anulares (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además, en cada caso, puede estar benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y sus benzo derivados, tales como, *por ejemplo*, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzo derivados, tales como, *por ejemplo*, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y sus benzo derivados; o cinolinilo, falazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftipiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc.

En general, salvo que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, *por ejemplo* los isómeros posicionales de los mismos. De este modo, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término “C₁-C₆”, como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de “alquilo de C₁-C₆”, “haloalquilo de C₁-C₆”, “alcoxi de C₁-C₆”, o “haloalcoxi de C₁-C₆”, 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 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término “C₁-C₆” debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-

C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo de C₁-C₆" o "haloalcoxi de C₁-C₆" aún más particularmente C₁-C₂.

5 Análogamente, como se usa aquí, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de "alquenilo de C₂-C₆" y "alquinilo de C₂-C₆", debe entenderse que significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término "C₂-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

10 Además, como se usa aquí, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo de C₃-C₆", 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 ó 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

15 Además, como se usa aquí, el término "C₄-C₈", como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquenilo de C₄-C₈", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 4 a 8, es decir 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicho término "C₄-C₈" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇; particularmente C₄-C₆.

20 Tal como se usa aquí, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o a un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como una especie estable tomándola con los electrones enlazantes. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-tercbutil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

25 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. La expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

30 Sustituyente del sistema anular significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema anular.

35 Como se usa aquí, la expresión "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 aquí la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

40 Por "compuesto estable" o "estructura estable" se quiere decir un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

45 Los compuestos de esta 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.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes 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.

50 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 esta invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

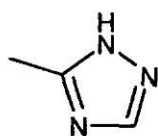
55 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base

ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluilitartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos 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, elegida 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. Los compuestos ópticamente activo de esta invención se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

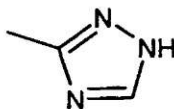
Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Normas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier relación. El aislamiento de un solo estereoisómero, *por ejemplo* un solo enantiómero o un solo diastereómero, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir por cualquier método adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

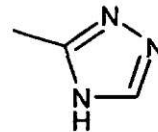
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto pirazólico como grupo heteroarilo puede existir, por ejemplo, como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazólico 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, a saber:



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 relación.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como 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 describen aquí, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como 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, puede 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.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos relativamente no tóxica 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, canfórico,

cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canfosulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuada 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 alcalino-térreo, 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-metil-aminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, 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 estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por cualquiera de un número de métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada por una variedad de métodos conocidos.

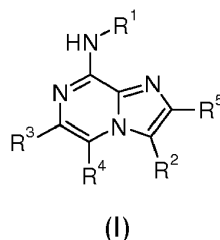
La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales simples, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

Como se usa aquí, 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 hidroxilo, 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, ésteres de alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular bencilo, ésteres de alcoxi de C₁-C₆ metilo, *por ejemplo* metoximetilo, ésteres de alcanilo C₁-C₆-oximetilo, *por ejemplo* pivaloilo oximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi de C₃-C₈-carbonilo-oxi-alquilo de C₁-C₆, *por ejemplo* 1-ciclohexilcarbonilo-oxietilo; ésteres de 1,3-dioxoleno-2-onilmetilo, *por ejemplo* 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxi de C₁-C₆-carbonilo-oxietilo, *por ejemplo* 1-metoxycarbonilo-oxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo 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 rompen para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropionilo-oximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo, y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), 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 relación.

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



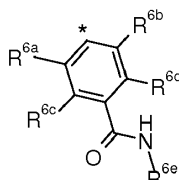
R^1 representa un resto $^*\text{CH}_2\text{-Z}$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆, $-(\text{CH}_2)_m$ -cicloalquilo de C₃-C₆, aril-alquilo de C₁-C₆, heteroaril-alquilo de C₁-C₆, halo-alquilo de C₁-C₆, $\text{R}'(\text{R}'')\text{N}$ -alquilo de C₁-C₆, HO-alquilo de C₁-C₆,

H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, aril-alquilo de C₁-C₆-, heteroaril-alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R'(R'')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁷;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)N(R)R', -O(C=O)OR, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R'; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo de C₁-C₆-, -alcoxi de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-;

R³ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)_m-alqueno de C₂-C₆-, -S-(CH₂)_m-cicloalqueno de C₄-C₈-, -S-(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, -S-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R';

estando dicho grupo alquilo de C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)_m-alqueno de C₂-C₆-, -S-(CH₂)_m-cicloalqueno de C₄-C₈-, -S-(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, -S-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R' opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸.

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros-, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En una realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^1 representa un resto de $^*CH_2-Z$, en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, Z es un grupo alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, H_2N -alquilo de C_1-C_6 -, -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, cicloalquilo de C_3-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros-, alqueno de C_2-C_6 -, alquino de C_2-C_6 -, arilo o heteroarilo;

5 estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, H_2N -alquilo de C_1-C_6 -, -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, cicloalquilo de C_3-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros-, alqueno de C_2-C_6 -, alquino de C_2-C_6 -, arilo- o heteroarilo- opcionalmente sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, o 3 grupos R^7 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

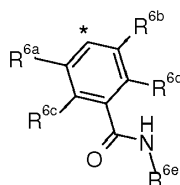
10 R^1 representa un resto de $^*CH_2-Z$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula, en el que Z es un grupo alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 - o HO-alquilo de C_1-C_6 -; estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 - o HO-alquilo de C_1-C_6 - opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^7 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

15 R^1 representa un grupo 1,1,1-trifluoropropilo.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^2 representa un grupo



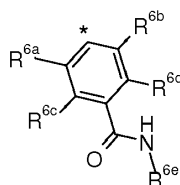
en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

20 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquilo de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)N(R)R'$, $-O(C=O)OR$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^2 representa un grupo



30 en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 -; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

35 R^3 representa un grupo alquilo de C_1-C_6-S - o $-SR$; estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6-S - o $-SR$ opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, halo-, -CN, -OH, alquilo de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , y R^{6d} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 .

- 5 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} y R^{6b} representan H; y R^{6c} y R^{6d} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, halo-, -CN, -OH, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} y R^{6b} representa H; y R^{6c} y R^{6d} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, halo-, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 .

- 10 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, R^{6a} y R^{6b} representa H; y R^{6c} y R^{6d} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, (R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d}) es (H, H, H, alquilo de C_1-C_4) o (H, H, alquilo de C_1-C_4 , H).

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, (R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d}) es (H, H, H, CH_3) o (H, H, CH_3 , H).

- 15 En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de:

halógeno, alquilo de C_1-C_6 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

- 20 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1,2 ó 3 grupos seleccionados de:

halógeno, alquilo de C_1-C_4 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

- 25 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de:

halógeno, alquilo de C_1-C_3 .

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

- 30 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de:

halógeno, metilo-.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

- 35 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 ó 2 grupos seleccionados de:

flúor, metilo-.

- En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^7 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo HO- o -OR.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

R^8 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*,

- 40 R, R' y R'' representan un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, m es 0.

En otra realización preferida, con respecto a compuestos de fórmula (I), *más arriba*, m es 1.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), según cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Se ha de entender que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

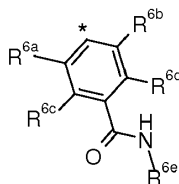
Más adelante se dan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no está limitada a estas combinaciones.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *más arriba*, en los que:

10 R^1 representa un resto de $*CH_2-Z$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo; estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6-CN , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^7 ;

20 R^2 representa un grupo



en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

25 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)N(R)R'$, $-O(C=O)OR$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$; y

30 R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

R^3 representa un grupo alquilo de C_1-C_6-S- , $-S-(CH_2)_m$ -alqueno de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalqueno de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), SR , $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

35 estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6-S- , $-S-(CH_2)_m$ -alqueno de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalqueno de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), SR , $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$ opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 .

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

40 R^7 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 , $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , HO-alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)OR$, $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

R^8 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 , $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , HO-alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , alquienilo de C_2-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)OR$, $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

R , R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

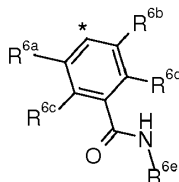
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *más arriba*, en los que:

R^1 representa un resto de $*CH_2-Z$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

15 en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6 -CN, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

20 estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6 , $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , aril-alquilo de C_1-C_6 , heteroaril-alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , H_2N -alquilo de C_1-C_6 , -alquilo de C_1-C_6 -CN, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^7 ;

R^2 representa un grupo



25 en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

30 R^3 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 -S-, $-S-(CH_2)_m$ -alquienilo de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquienilo de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquienilo de 4 a 8 miembros), $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

35 estando dicho grupo alquilo de C_1-C_6 -S-, $-S-(CH_2)_m$ -alquienilo de C_2-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquienilo de C_4-C_8 , $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 , $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquienilo de 4 a 8 miembros), $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$ opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 .

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

40 R^7 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 , $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , HO-alcoxi de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 , alquienilo de C_2-C_6 , heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)OR$, $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

45 R^8 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , halo-alquilo de C_1-C_6 , halo-alcoxi de C_1-C_6 , $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 , HO-alquilo de C_1-C_6 , HO-alcoxi de C_1-

C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

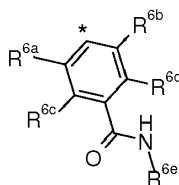
En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *más arriba*, en los que:

R¹ representa un resto de *CH₂-Z, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

en el que Z es un grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o HO-alquilo de C₁-C₆-;

estando dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o HO-alquilo de C₁-C₆- opcionalmente sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁷;

R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

R³ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-S- o -SR;

estando dicho grupo alquilo de C₁-C₆-S- o -SR opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸.

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo HO- o -OR;

R⁸ representa un átomo de hidrogeno o de halógeno;

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno;

m es un número entero de 0, 1;

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

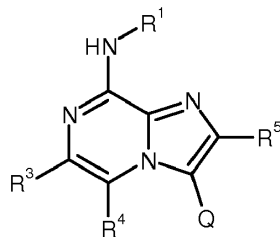
Debe entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I), *más arriba*.

Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *más arriba*.

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

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 método descrito aquí. En particular, la presente invención cubre:

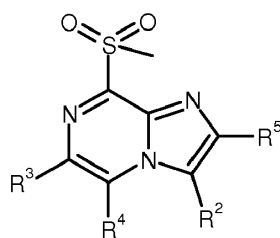
- compuestos de fórmula general (13):



(13)

en la que R¹, R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para la fórmula general (I) *más arriba*, y Q es un átomo de cloro, bromo, o yodo;

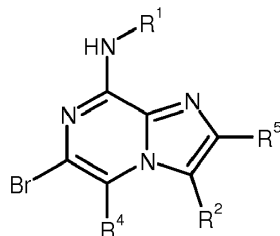
5 - compuestos de fórmula general (9):



(9)

en la que R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definen para la fórmula general (I) *más arriba*; y

- compuestos de fórmula general (6):



(6)

10 en la que R¹, R², R⁴, y R⁵ son como se definen para la fórmula general (I) *más arriba*.

De acuerdo con aún otro aspecto, la presente invención cubre el uso:

- de los compuestos intermedios de fórmula general (13) como se definen *más arriba*; o
- de los compuestos intermedios de fórmula general (9) como se definen *más arriba*; o
- de los compuestos intermedios de fórmula general (4) como se definen *más arriba*;

15 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *más arriba*.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Como se menciona *más arriba*, otro aspecto de la presente invención es un método que se puede usar para preparar los compuestos según la presente invención.

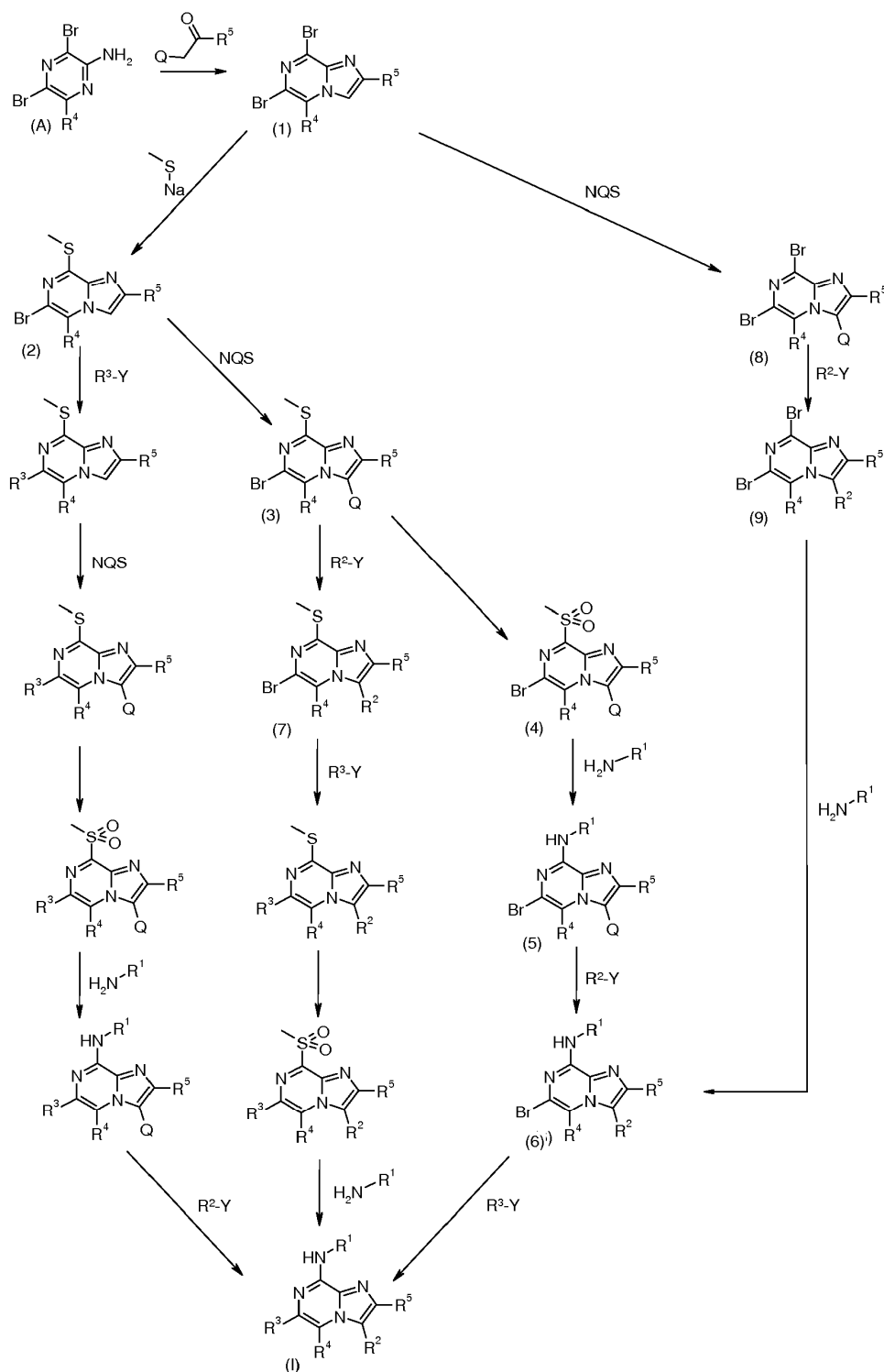
20 La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección de Ejemplos. Las formas del pico de RMN se indican tal cual aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
br	ancho
c-	ciclo-
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
EDC	N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
eq	equivalente
ESI	ionización por electropulverización
m	multiplete
MS	espectrometría de masas
MW	peso molecular
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
Pd(dppf)Cl_2	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio(II)
Pd(OAc)_2	acetato de paladio(II)
POCl_3	oxicloruro de fósforo
P(oTol)_3	tri-o-tolilfosfina
q	cuartete
rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención, en minutos
s	singlete
sept	septete
t	triplete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultraprestaciones

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 técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifican en los Esquemas se puede modificar de diversas maneras. El
5 orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas, por lo tanto, no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , o R^5 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
10 otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. 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 conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores. Además, es posible que se llevan a cabo dos etapas sucesivas sin que se lleve a cabo el
15 tratamiento entre dichas etapas, *por ejemplo* una reacción en “un solo recipiente”, como es bien conocido por la persona experta en la técnica.

Más abajo se muestra un primer esquema de reacción:

Síntesis de compuestos de fórmula general (I)



Esquema 1

en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado como se da para la fórmula general (I), *más arriba*, e Y representa un "grupo funcional adecuado" a través del cual el R^2 del compuesto R^2-Y se puede acoplar, mediante una reacción de acoplamiento, sobre el átomo de carbono de un compuesto (4) que lleva un Q, reemplazando de ese modo dicho Q con dicho resto R^2 .

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar según procedimientos representados en el Esquema 1. El esquema ejemplifica las rutas principales que permiten variaciones en la posición $NH-R^1$, R^2 y R^3 como etapa última de la síntesis.

La reacción clave para la introducción de NH-R^1 son sustituciones nucleófilas de 8-halo u 8-sulfonil precursores, es decir, mediante reacción con aminas adecuadas en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DMF, o NMP, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición (reacciones (4) a (5), (9) a (6)).

- 5 La introducción de restos R^2 en la posición 3 se logra a partir de 3-halo precursores adecuados mediante una reacción de acoplamiento, por ejemplo particularmente una reacción de acoplamiento catalizada por metal, con un compuesto de fórmula $\text{R}^2\text{-Y}$, en la que R^2 es como se define para compuestos de fórmula general (I) *más arriba*, e Y representa un “grupo funcional adecuado” mediante el cual el R^2 del compuesto $\text{R}^2\text{-Y}$ se puede acoplar sobre el átomo de carbono de un compuesto (4) que lleva un Q, sustituyendo de ese modo dicho Q por dicho resto R^2 (reacciones (3) a (7), (5) a (6), (8) a (9)). Los ejemplos de tales “grupos funcionales adecuados”, Y en $\text{R}^2\text{-Y}$, incluyen ácidos borónicos, $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$, o ésteres borónicos, $\text{R}^2\text{-B(O-alquilo de C}_1\text{-C}_6)_2$.

- 10 Los ejemplos de tales “grupos adecuados Q” incluyen cloro, bromo y yodo. Los ejemplos de tales reacciones de acoplamiento se pueden encontrar en el libro de texto titulado “Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) septiembre de 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.
- 15 Dichas reacciones de acoplamiento tienen lugar opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd(OAc)_2 y P(oTol)_3 por ejemplo, y opcionalmente con una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio, opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF.

La introducción de los restos R^3 se puede lograr mediante diversas reacciones, incluyendo las reacciones de acoplamiento usadas para los restos R^2 .

- 20 Ejemplos adicionales de tales “grupos funcionales adecuados” Y incluyen:

- un átomo de hidrógeno que se puede activar en una reacción de acoplamiento, por ejemplo un átomo de hidrógeno olefínico, por ejemplo -C(H)=C(H)-H , o,
- un átomo de hidrógeno que se puede extraer, por ejemplo con una base.

- 25 Las reacciones correspondientes incluyen otras reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, como las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con alquinos para la introducción de alquinos, las reacciones de acoplamiento de Heck con alquenos para la introducción de alquenos, las reacciones de acoplamiento de Hartwig Buchwald con aminas para la introducción de aminas. Los éteres y tioéteres se pueden introducir mediante reacción con alcoholes o tioles adecuados en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMSO, a temperaturas que oscilan desde rt hasta el punto de ebullición. En este documento, se sintetizaron principalmente tioéteres.

- 30 El material de partida, intermedios de 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina 6-sustituída de fórmula general (A) puede estar comercialmente disponible, o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos por las personas expertas en la técnica. Como alternativa, los sustituyentes R^4 en la posición 6 también se pueden incorporar en una etapa tardía de la ruta sintética hacia los compuestos diana. Los intermedios de fórmula (A) se pueden convertir en el intermedio de 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina correspondiente de fórmula general (1) mediante reacción con un alfa-halo-ceto derivado, por ejemplo 2-bromo-1,1-dietoxi-etano, en un sistema de disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF y agua, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

- 35 Los intermedios de 8-tiometilimidazo[1,2-a]pirazina se pueden obtener mediante conversión de 8-halo precursores con tiometilato de sodio en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas que oscilan desde -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente (reacción (1) a (2)).

Los intermedios de 8-metanosulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina se pueden obtener a partir de precursores de 8-tiometilimidazopirazina mediante reacción con un agente oxidante tal como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado tal como DCM, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición (reacciones (3) a (4)).

- 45 Los intermedios de 3-halo-imidazo[1,2-a]pirazina se pueden obtener con precursores 3-hidrogenados adecuados mediante reacción con un agente de halogenación adecuado NQS, tal como por ejemplo NIS, en presencia de un disolvente adecuado, tal como DMF, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente (reacciones (1) a (8), (2) a (3)).

- 50 Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para el experto en la técnica, y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no se necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar mediante agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar 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 o gel de sílice Isolute® Flash NH2,
- 55 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/EtOAc o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de conjunto de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electropulverización en combinación 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 amoníaco acuoso.

Se llevó a cabo UPLC-MS analítica como sigue:

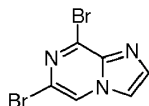
Método A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm; Temperatura: 60°C;

Disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: 99 % A $\rightarrow$ 1 % A (1,6 min) $\rightarrow$ 1 % A (0,4 min); Caudal: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0 μ l (0,1 mg-1 mg/ml de concentración de muestra); Detección: intervalo de barrido PDA 210-400 nm - Fijo y ESI (+), intervalo de barrido 170-800 m/z

Los nombres de los compuestos se generaron usando el complemento Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)], o la herramienta de nomenclatura ICS de ACD labs.

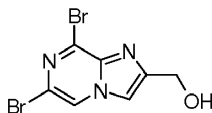
La numeración de los intermedios en el Esquema 1 y Esquema 2 coincide con los números de los siguientes ejemplos intermedios.

Ejemplo 1-1 Intermedio: Preparación de 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina

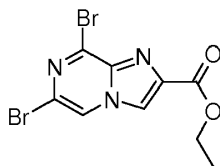


A una suspensión agitada de 2-amino-3,5-dibromopirazina (427 g, 1688 mmoles) en agua (6,4 l)/THF (482 ml), a rt, se añadió acetal dietílico de bromoacetaldehído (998 g, 5065 mmoles) en una porción. Después de agitar a reflujo durante 4 h, la disolución naranja transparente se agitó durante 15 h adicionales a rt. La suspensión se filtró, y el sólido restante se lavó con MeOH (2 l) y se secó a vacío a 60°C para producir 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido blancuzco (500 g, 107% con MeOH residual): RMN 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9,02 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,89 (d, 1H) ppm. UPLC-MS: RT = 0,80 min.; m/z 277,9 [MH^+]; MW requerido = 276,9.

Ejemplo 1-2 Intermedio: Preparación de (6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol

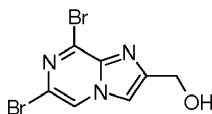


EtapA: Preparación de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo



A una disolución agitada de 2-amino-3,5-dibromopirazina (20 g, 79 mmoles) en carbonato de dimetilo (133 ml) a rt se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (17,14 g, 79 mmoles) en una porción. Después de agitar a 110°C durante 3 h, la disolución se agitó a rt toda la noche. Se añadieron agua y DCM, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Después de lavar la fase orgánica con agua, secar sobre $Na_2(SO_4)$ y filtrar, la fase orgánica se evaporó. La cromatografía ultrarrápida produjo 13,95 g (50,6%) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo: RMN 1 H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H) ppm.

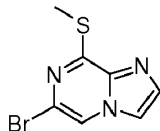
EtapB: Preparación de (6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol



A una disolución agitada de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de etilo (13,95 g, 40 mmoles) en tolueno (558 ml) a 0°C se añadieron 80 ml de DIBAH (120 mmoles, 3 eq., 1,5M en tolueno) gota a gota. Después de agitar toda la noche a rt, la disolución se vertió sobre HCl 1M, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La eliminación del disolvente y la recristalización en

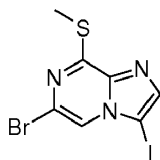
DCM produjeron 5,55 g (45,2%) de (6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol: RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,46 (bs, 1H), 4,63 (s, 2H) ppm. UPLC-MS: RT = 0,73 min.; m/z 308,0 [MH^+]; MW requerido = 307,0.

Ejemplo 2-1 Intermedio: Preparación de 6-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina



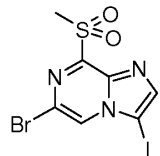
A una suspensión agitada del Ejemplo Intermedio 1-1, 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (489 g, 1766 mmoles), en MeOH (2900 ml) a -20°C se añadió gota a gota una disolución de metanotiolato de sodio (225 g, 3214 mmoles, 1,8 eq.) en 800 ml de agua. Después de agitar toda la noche, la disolución transparente se vertió sobre 30 l de agua, y el precipitado amarillento se filtró, se lavó con 3 l de agua y se secó a vacío para producir 301 g de 6-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (69,8%). RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,64 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,66 (1H, d), 2,54 (3H, s) ppm.

Ejemplo 3-1 Intermedio: Preparación de 6-bromo-3-yodo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina



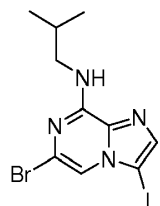
A una disolución agitada de 6-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (210,0 g, 860,3 mmoles) en DMF (4200 ml) se añadió NIS (212,9 g, 946,3 mmoles, 1,1 eq.) en una porción a rt. Tras 18 h agitando a 60°C , la disolución oscura se evaporó, y el residuo marrón se disolvió en DCM (7 l), se lavó con agua (2 x 5 l) y con salmuera (2 x 5 l) y se secó sobre sulfato de sodio. La cristalización mediante eliminación cuidadosa del disolvente produjo 255 g (80,1%) de 6-bromo-3-yodo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina: RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,24 (1H, s), 7,79 (1H, s), 2,46 (3H, s) ppm.

Ejemplo 4-1 Intermedio: Preparación de 6-bromo-3-yodo-8-metanosulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina



A una disolución agitada de 6-bromo-3-yodo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (100,0 g, 270,3 mmoles) en DCM (2000 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (116,6 g, 675,6 mmoles, 2,5 eq.) en varias porciones a 0°C . Después de agitar durante 1 h a rt, se añadió otro equivalente de ácido meta-cloroperbenzoico (46,64 g, 270,3 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche. La suspensión se filtró, y la fase orgánica se lavó con agua (2 l), con disolución saturada de NaHCO_3 (2 l), con salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir 197 g de un sólido naranja. El sólido se puso a reflujo en etanol (300 ml) durante 15 min., se filtró y se secó a 50°C a vacío para producir 104,5 g (96,2%) de 6-bromo-3-yodo-8-metanosulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina como un sólido amarillento: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,45 (1H, s), 8,07 (1H, s), 3,54 (3H, s) ppm.

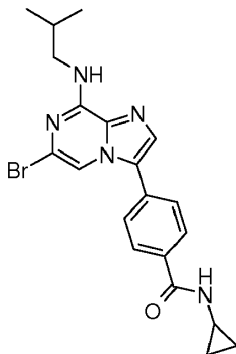
Ejemplo 5-1 Intermedio: Preparación de (6-bromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-isobutil-amina



A una disolución agitada de 6-bromo-3-yodo-8-metanosulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina (5,08 g, 12,64 mmoles) en NMP (100 ml) se añadieron 3,77 ml de isobutilamina (2,77 g, 37,90 mmoles, 3 eq.) en una porción a rt. Después de agitar durante 2 h a rt, se añadieron 500 ml de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica se filtró, se evaporó, y el residuo se recrystalizó en MeOH/agua para producir 3,87 g (77,52%) de (6-bromo-

3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-isobutil-amina: RMN ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 8,09 (1H, tr), 7,60 (1H, s), 7,54 (1H, s), 3,19 (2H, dd), 1,95 (1H, m), 0,85 (6H, d) ppm.

Ejemplo 6-1 Intermedio: Preparación de 4-(6-bromo-8-isobutilamino-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-ciclopropil-benzamida



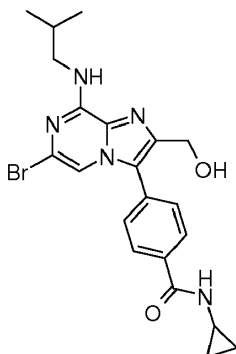
5

A una disolución agitada de (6-bromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-isobutil-amina (74,20 g, 188 mmoles) en dioxano (1300 ml) se añadieron subsiguientemente 130 ml de agua, 119 g de fosfato de tripotasio (563 mmoles, 3 eq.), 50,06 g de ácido [4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico (244 mmoles, 1,3 eq.) y 7,42 g de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9 mmoles, 0,05 eq.) en una porción a rt en atmósfera de argón. Después de agitar durante 72 h a 40°C, la mezcla se vertió sobre 5 l de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El precipitado se recogió en DCM, se lavó con disolución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y, tras la filtración, el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/acetona 95:5) produjo 45,2 g (56,20%) de 4-(6-bromo-8-isobutilamino-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-ciclopropil-benzamida: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,90 (2H, d), 7,65 (1H, s), 7,58 (2H, d), 7,56 (1H, s), 6,32 (1 H, s), 6,20 (1 H, tr), 3,46 (2H, dd), 2,95 (1 H, m), 2,01 (1 H, m), 1,04 (6H, d), 0,92 (2H, m), 0,66 (2H, m) ppm.

10

15

Ejemplo 6-2 Intermedio: Preparación de 4-[6-Bromo-2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida

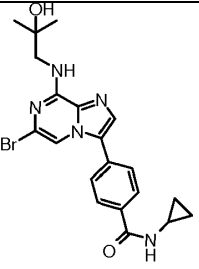
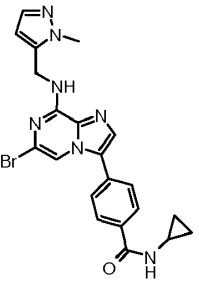
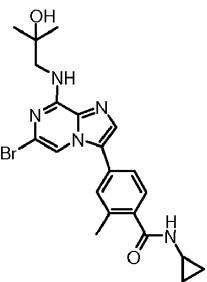
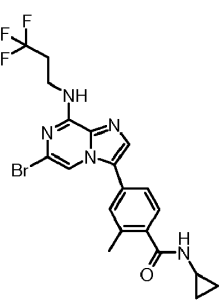


20

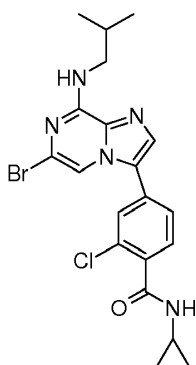
A una disolución de 50 mg (107 μmoles) de N-ciclopropil-4-[6,8-dibromo-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida en 0,71 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 32 μl de 2-metilpropan-1-amina, y la mezcla se agitó a 23°C durante 3 horas. Se añadió tolueno, y los disolventes se eliminaron. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 40,7 mg (83%) del compuesto del título. RMN ^1H (300 MHz $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 8,52 (1H, d), 8,12 (1H, t), 7,95 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,50 (1H, s), 5,18 (1H, t), 4,46 (2H, d), 3,23 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,00 (1H, m), 0,87 (6H, m), 0,68 (2H, m), 0,55 (2H, m) ppm. UPLC-MS: RT = 1,18 min.; m/z 459,4 [MH^+]; MW requerido = 458,4.

25

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, usando el Ejemplo 9 Intermedio apropiado y la amina apropiada [los datos de LC-MS tales como tiempo de retención (RT en min.) o picos de masa observados se recogieron usando el Método A de LC-MS excepto que se exprese de forma explícita]:

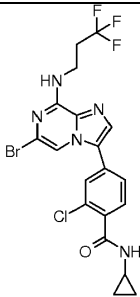
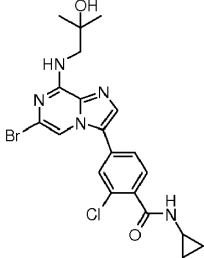
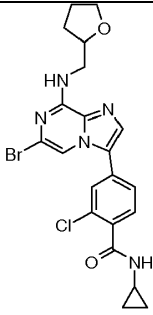
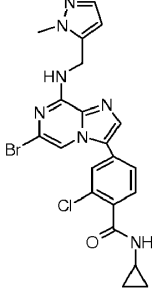
Ejemplo intermedio	Estructura	Nombre	Datos de soporte
6-3		4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 527 mg (74%)
6-4		4-(6-Bromo-8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 68 mg (63%)
6-5		-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	Rendimiento: 415 mg (85%)
6-6		4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	Rendimiento: 464 mg (90%)

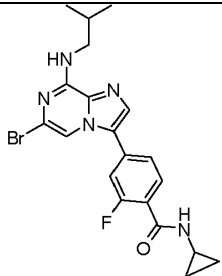
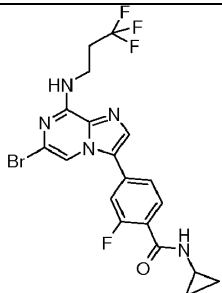
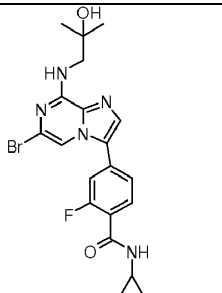
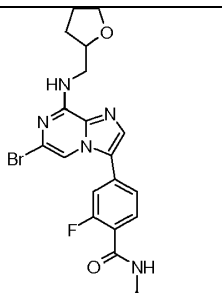
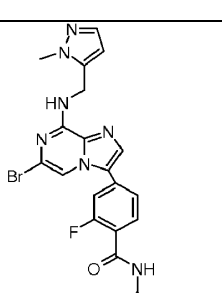
Ejemplo 6-7 Intermedio: Preparación de 4-{6-bromo-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida



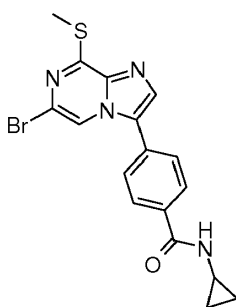
A una disolución agitada de 6-bromo-3-yodo-8-metanosulfonil-imidazo[1,2-a]pirazina (4,02 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) se añadieron 1,47 g de isobutilamina (20 mmoles, 2 eq.) en una porción a rt. Después de agitar toda la noche, se añadieron subsiguientemente 30 ml de disolución 1M de carbonato de potasio (30 mmoles, 3 eq.), 3,72 g de ácido [3-cloro-4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico (15 mmoles, 1,5 eq.) y 0,81 g de Pd(dppf)Cl₂ (1 mmol, 0,1 eq.) a rt. Después de agitar durante 96 h a 65°C, la mezcla se concentró a vacío, se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio y filtrar, el disolvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) produjo 1,88 g (62,20%) de 4-{6-bromo-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,51 (1H, d), 8,11 (1H, t), 7,77 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,51 (1H, d), 3,23 (2H, t), 2,80 (1H, m), 1,99 (1H, m), 0,87 (6H, d), 0,67 (2H, m), 0,50 (2H, m) ppm. UPLC-MS: RT = 1,33 min.; m/z 463,8 [MH⁺]; MW requerido = 462,8.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, usando la amina apropiada y el derivado de ácido borónico apropiado [los datos de LC-MS tales como tiempo de retención (RT en min.) o picos de masa observados se recogieron usando el Método A de LC-MS excepto que se exprese de forma explícita]:

Ejemplo intermedio	Estructura	Nombre	Datos de soporte
6-8		4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 1,16 g (23%)
6-9		4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 3,21 g (67%)
6-10		4-{6-bromo-8-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 2,00 g (41%)
6-11		4-{6-bromo-8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida	Rendimiento: 889 mg (18%)

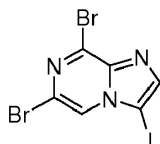
Ejemplo intermedio	Estructura	Nombre	Datos de soporte
6-12		4-{6-bromo-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida	Rendimiento: 2,48 g (56%)
6-13		4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida	Rendimiento: 2,00 g (41%)
6-14		4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida	Rendimiento: 2,53 g (55%)
6-15		4-{6-bromo-8-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida	Rendimiento: 2,33 g (49%)
6-16		4-{6-bromo-8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida	Rendimiento: 3,51 g (72%)

Ejemplo 7-1 Intermedio: Preparación de 4-(6-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-ciclopropil-benzamida



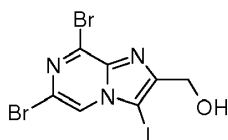
A una disolución agitada del Ejemplo 3-1 Intermedio, 6-bromo-3-yodo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazina (25,00 g, 67,6 mmoles), en THF (214 ml) y agua (100 ml) se añadieron subsiguientemente 43 g de fosfato de tripotasio (203 mmoles, 3 eq.), 18,01 g de ácido [4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-borónico (87,8 mmoles, 1,3 eq.) y 5,52 g de Pd(dppf)Cl₂ (6,8 mmoles, 0,1 eq.) en una porción a rt en atmósfera de argón. Después de agitar toda la noche a 45°C, se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con disolución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Tras eliminar el disolvente, la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (n-hexano/acetato de etilo 85:15) produjo 15,33 g (56,26%) de 4-(6-bromo-8-metilsulfanil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-N-ciclopropil-benzamida: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 (1H, s), 7,92 (2H, d), 7,77 (1H, s), 7,60 (2H, d), 6,32 (1H, bs), 2,95 (1H, m), 2,70 (3H, s), 0,92 (2H, m), 0,67 (2H, m) ppm. UPLC-MS: RT = 1,12 min.; m/z 404,3 [MH⁺]; MW requerido = 403,3.

Ejemplo 8-1 Intermedio: Preparación de 6,8-dibromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazina



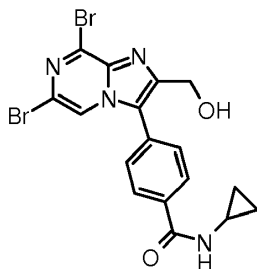
A una disolución agitada del Ejemplo 1-1 Intermedio (8,7 g, 31,4 mmoles) en DMF (210 ml) se añadió NIS (7,42 g, 33 mmoles, 1,05 eq.) en una porción a rt. Después de 18 h agitando a 60°C, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y con disolución saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 9,46 g (74,8%) de 6,8-dibromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazina: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, s) ppm.

Ejemplo 8-2 Intermedio: Preparación de (6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol



(6,8-Dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol se preparó de forma análoga a 6,8-dibromo-3-yodo-imidazo[1,2-a]pirazina para producir 5,53 g (70,66%) de (6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol: RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,57 (1H, s), 5,41 (1H, t), 4,55 (2H, d) ppm. UPLC-MS: RT = 0,91 min.; m/z 433,9 [MH⁺]; MW requerido = 432,9.

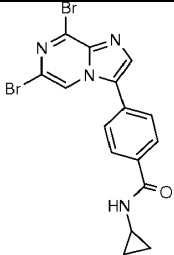
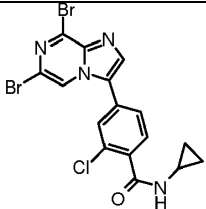
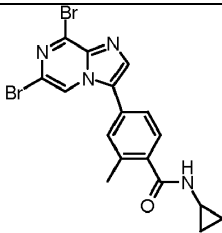
Ejemplo 9-1 Intermedio: Preparación de N-ciclopropil-4-[6,8-dibromo-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida



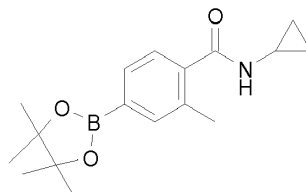
Una mezcla que comprende 5,53 g (12,78 mmoles) de (6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol, que se preparó según el Ejemplo 15-2 Intermedio, 3,78 g de ácido 4-(ciclopropilaminocarbonil)fenilborónico, 0,93 g de (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II), 19 ml de disolución acuosa 2M de fosfato de potasio tribásico y 55 ml tetrahidrofurano se sometió a radiación de microondas durante 30 minutos a 100°C. Se añadió agua, y la mezcla se

extraído con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras filtrar y eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1,83 g (31%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,56 (1H, d), 8,53 (1H, s), 7,98 (2H, d), 7,74 (2H, d), 5,48 (1H, t), 4,53 (2H, d), 2,85 (1H, m), 0,69 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm. UPLC-MS: RT = 0,94 min.; m/z 467,1 [M⁺]; MW requerido = 466,1.

- 5 Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga usando el bloque de construcción de ácido borónico apropiado y el precursor di-bromo-yodo apropiado:

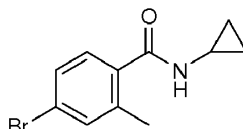
Ejemplo intermedio	Estructura	Nombre	Datos de soporte
9-2		N-ciclopil-4-(6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-benzamida	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 8,34 (1H, s), 7,98-7,93 (3H, m), 7,61 (2H, d), 6,34 (1H, bs), 2,95 (1H, m), 0,92 (2H, m), 0,66 (2H, m) ppm. RT = 1,02 MW _{encontrado} = 437,1 MW _{calc.} = 436,1
9-3		2-cloro-N-ciclopil-4-(6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamida	Rendimiento: 1,39 g (40%)
9-4		N-ciclopil-4-(6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-metilbenzamida	Rendimiento: 968 mg (48%)

Ejemplo 10 Intermedio: Preparación de N-ciclopil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



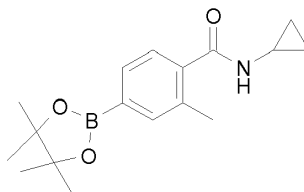
10

Etapa A: Preparación de 4-bromo-N-ciclopil-2-metilbenzamida

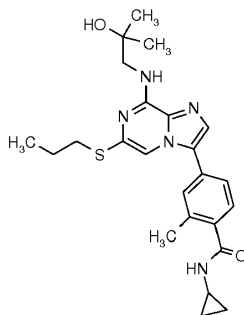


15

A una disolución agitada de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (300 g, 1,4 moles) en DCM (8,4 l) a rt se añadió ciclopropanamina (79,64 g, 1,4 moles) y EDC (320,9 g, 1,67 moles) en una porción. Después de agitar toda la noche, la disolución se lavó con agua, y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El sólido restante se trituró con éter diisopropílico, se filtró, se lavó y se secó a vacío para producir 260 g (73,4%) de 4-bromo-N-ciclopil-2-metilbenzamida: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,96 (bs, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

Etapla B: Preparación de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

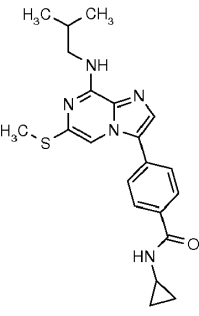
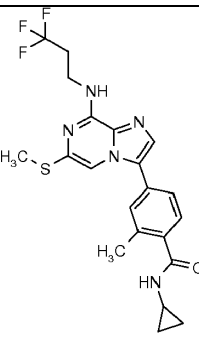
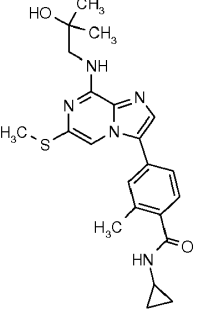
A una disolución de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (260 g, 1,02 moles) en dioxano (2 l) a rt se añadió bis-(pinacolato)-diboro (390 g, 1,53 moles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (19,5 g, 40,9 mmoles), acetato de potasio (150,6 g, 1,53 mol) y tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (9,37 g, 10,2 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 6 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió agua (3 l) y acetato de etilo (5 l), y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂(SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) produjo 308 g (56,3%) de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,94 (bs, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 1-1: N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(propilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-metilbenzamida

A una disolución de 80 mg (1,05 mmoles) de 1-propanotiol en 1,5 ml de DMSO se añadieron 50 mg (1,052 mmoles) de hidruro sódico, y la mezcla se agitó durante 2 h a rt. Se añadieron 100 mg (0,21 mmoles) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, y la mezcla se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC.

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente usando el derivado tiólico apropiado y el intermedio de Br apropiado 6 [los datos de LC-MS tales como tiempo de retención (RT en min.) o picos de masa observados se recogieron usando el Método A de LC-MS excepto que se exprese de forma explícita]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticas
1-1		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(propilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-metilbenzamida	RT = 1,19 MW _{encontrado} = 454,6 MW _{calc.} = 453,6

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticas
1-2		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida	RT = 1,30 MW _{encontrado} = 396,5 MW _{calc.} = 395,5 RMN ¹ H (300 MHz, d6-DMSO): δ = 8,51 (1H, d), 7,94 (2H, d), 7,80 (1H, t), 7,71 (3H, m), 7,44 (1H, s), 3,68 (2H, m), 3,26 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,00 (1H, m), 0,88 (6H, d), 0,68 (2H, m), 0,56 (2H, m) ppm
1-3		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(metilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida	RT = 1,26 MW _{encontrado} = 450,5 MW _{calc.} = 449,5
1-4		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-metilbenzamida	RT = 1,09 MW _{encontrado} = 426,5 MW _{calc.} = 425,5

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe aquí, mediante cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta 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 esta 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 con 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 similar.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y

pueden prepararse de acuerdo con métodos 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 normal de gelatina de carcasa dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.

- 5 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 destinados a ayudar en la ruptura y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido alginico, 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 matrices y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes
- 10 saborizantes tales como menta piperita, aceite de gaultheria, o sabor de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos 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.

- 20 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

- 25 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar 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) fosfatidos de origen natural, tales como haba 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 polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

- 30 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 también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

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

- 40 Los compuestos de esta invención pueden administrarse también por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o interperitoneal, en dosificaciones inyectables del compuesto en preferentemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol 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.

- 50 Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de haba 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 ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio, y trietanolamina de ácidos grasos 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 olefinas, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefinas, éter, y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) o óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes

anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alkilimidazolin, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de alrededor de 0,5 % a alrededor de 25 % en peso del ingrediente activo en disolución. Pueden usarse también ventajosamente conservantes y tampones. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía preferentemente de alrededor de 5 % a alrededor de 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 tensioactivos usados en las formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos con polietilen sorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los aductos de peso molecular elevado 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 métodos conocidos usando agentes dispersantes 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 dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfatido 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 heptadecaetilenoxietanol, 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 anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

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

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 normales 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.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("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 el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos nº 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada aquí como referencia). Tales parches pueden construirse para el suministro continuo, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

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

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y uso de dispositivos de suministro mecánicos para el suministro 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 suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hemato-encefálica. Uno de estos sistemas de suministro implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de US nº 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes convencionales farmacéuticamente aceptables formadores de composiciones, 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 aquí como referencia: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & 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 & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden usarse como apropiados para formular la composición para su ruta de administración pretendida incluyen:

- agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);
- agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);
- adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);
- propelentes en aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3);
- agentes de desplazamiento del aire (los ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos, y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- agentes portadores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a Rojo FD&C nº 3, Rojo FD&C nº 20, Amarillo FD&C nº 6, Azul FD&C nº 2, Verde D&C nº 5, Naranja D&C nº 5, Rojo D&C nº 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes aclaradores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita, y vainilla);
- humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol, y sorbitol);
- agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases para ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento polietilenglicólico, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo, y ungüento de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidílicos, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua pura, agua para inyección, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación);

agentes que dan rigidez (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

- 5 tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, y monopalmitato de sorbitán);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

- 10 agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

- 15 aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

- 20 agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico);

- 25 disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico, y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz, y talco);

- 30 lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de cinc);

opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);

agentes para dar brillo a los comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico, y parafina);

- 35 agentes tonificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);

agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma de tragacanto); y

- 40 agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetilenoxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar según lo siguiente:

Disolución IV Estéril: Una disolución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se puede obtener usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La disolución se diluye para administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5%, y se administra como una infusión IV durante alrededor de 60 minutos.

- 45 Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con disolución salina o dextrosa estéril inyectable al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con disolución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o mediante infusión IV durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente disolución o suspensión para inyección intramuscular:

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

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

5 9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de Corteza Dura: Un gran número de cápsulas unitarias se prepara llenando cápsulas de galantina duras de dos piezas estándar, 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.

10 Cápsulas de Gelatina Blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digestible, tal como aceite de haba 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 de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol, para preparar una mezcla medicinal miscible con el agua.

15 Comprimidos: Un gran número de comprimidos se prepara mediante procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria sea 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. Para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad, o retrasar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.

20 Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Estos son formas sólidas de dosificación oral obtenidas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para disolución y suministro inmediatos de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacéuticos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o con componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Terapias de combinación

30 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 alquilantes, 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 afinitor, aldesleucina, ácido alendróico, alfaferona, alitretinoina, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, 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, decadrona, fosfato de decadrona, delestrogeno, denileucina difitox, depo-medrol, deslorrelina, 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, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, 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, hicantina, 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 lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, lapatinib, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroída, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, 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, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procabazina, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorrelina, pamato de triptorrelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, zinostatina estimalamer, zofran, ABL-007, acolbifeno, actimune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentano, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarin, eflornitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandronico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, tonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarrelina, nemoarubicina, 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, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, aunque sin limitarse a, los compuestos enumerados en los regímenes de fármacos quimioterapéuticos para el cáncer en la 11ª Edición del Índice Merck, (1996), que se incorpora aquí como referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procabazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, aquellos compuestos cuyo uso está admitido en 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 aquí como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxiciditidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, 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 uso con la composición de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, 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 uso con las composiciones de la invención incluyen, aunque sin limitarse a, 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 diffitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekina, naltaluzumab, 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, lexatumumab, 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, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131 I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como la proteína terapéutica incluyen, aunque sin limitarse a, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, e infliximab.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos biológicos, tales como anticuerpos (por ejemplo, avastina, rituxano, erbitux, herceptina), o proteínas recombinantes.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse con agentes antiangiogénicos, tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con

inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o antihormonas o inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas.

Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- 5 (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras
- 10 terapias combinadas determinadas,
- (4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con
- 15 los tratamientos quimioterapéuticos estándar,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagónicos.

20 Métodos para sensibilizar células a la radiación

En una realización distinta de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede usar para sensibilizar una célula a la radiación. Esto es, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento con radiación de la célula hace a la célula más susceptible al daño de ADN y a la muerte celular que si la célula estuviese en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En

25 un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

De este modo, la presente invención también proporciona un método para matar una célula, en el que se administra a una célula uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

La presente invención también proporciona un método para hacer a una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula es tratada 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 método, o una combinación de los

30 mismos, a fin de provocar daño del ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal, o matar la célula.

En una realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un agente que daña el ADN. Esto es, 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 que daña el ADN, para matar la célula. Los agentes que dañan el ADN, útiles en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos, y agentes mutagénicos.

35 En una realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un método para provocar o inducir daño del ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, la activación de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la ruta, la inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando la ruta es inhibida, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño del ADN. A título de ejemplo no limitante, se puede inhibir una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de ese modo la reparación del daño del ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

40 En otra realización, una célula es exterminada tratando la célula con al menos un método para provocar o inducir daño del ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, la activación de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la ruta, la inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando la ruta es inhibida, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño del ADN. A título de ejemplo no limitante, se puede inhibir una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de ese modo la reparación del daño del ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

45 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 del 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 del ADN en la célula. En todavía otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de que ha comenzado la radiación u otra inducción de daño del ADN.

50 En otro aspecto, la célula está in vitro. En otra realización, la célula está in vivo.

Como se ha mencionado más arriba, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1, y por lo tanto pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, 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 metástasis de los mismos.

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 aquí, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado más arriba.

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

Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, las respuestas celulares inmunes inapropiadas, o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, 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 metástasis de los mismos.

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 aquí, 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 metástasis de los mismos.

Método para tratar trastornos hiper-proliferativos

La presente invención proporciona un método para usar los compuestos de la presente invención y sus composiciones para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo, etc., que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres de la mama, del aparato respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductivos, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular in situ, y carcinoma lobulillar in situ.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipofisioma, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del aparato urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

5 Los cánceres oculares incluyen melanoma y retinoblastoma intraocular.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto. Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

15 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenous crónica, y leucemia de célula pilosa.

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

El término "tratar" o "tratamiento", como se señala a lo largo de este documento, se usa de forma convencional, por ejemplo el manejo y cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos para tratar trastornos mediados por cinasas

25 La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad de cinasa extracelular mitogénica aberrante, incluyendo, pero sin limitarse a, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis cística, síntomas de rechazos de xenoinjertos, choque séptico o asma.

30 Se pueden usar cantidades eficaces de los 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 se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

35 La frase "actividad de cinasa aberrante" o "actividad de tirosina cinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa, o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

40 La presente invención también proporciona métodos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de cinasa extracelular mitogénica, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (*por ejemplo*, ésteres) del mismo, y sus formas diastereoisómeras. La actividad de cinasa se puede inhibir en células (*por ejemplo*, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

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

50 La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de patologías está asociado con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, y retinopatía de la premadurez [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 retrolenticulares, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis en endoprótesis, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el incremento del suministro sanguíneo asociado con tejido canceroso y neoplásico alienta el crecimiento, conduciendo a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Además, el

crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para células renegadas, favoreciendo la metástasis y la diseminación consiguiente del cáncer. De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar 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 de células endoteliales u otros tipos implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

Dosis y administración

Basándose en técnicas estándar de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas estándar de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de esta invención 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 según consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente desde alrededor de 0,001 mg/kg hasta alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por día. Los calendarios de dosificación clínicamente útiles oscilarán desde una a tres veces una dosis diaria hasta una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, "los descansos farmacéuticos", en los que no se dosifica al paciente con un fármaco durante un cierto período de tiempo, pueden ser beneficiosos para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces por día, o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg, administrada entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente aquella requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones farmacéuticas, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo, se pueden averiguar por las personas expertas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o sus metástasis.

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 métodos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los experimentos de ensayo ejemplares descritos aquí sirven para ilustrar la presente invención, y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

Las células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humanas dependientes de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón macrocítico humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello uterino humanas, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humanas multirresistentes, EPO-GmbH, Berlín; células de tumor de cuello uterino 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 de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de su medio de crecimiento respectivo suplementado con 10 % de suero fetal de ternera. 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 reciente (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0

μM , así como en el intervalo de 0,01-30 μM ; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determina tiñendo las células con violeta de cristal: las células se fijaron añadiendo 20 μl /punto de medida de una disolución 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 μl /punto de medida de una disolución 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 μl /punto de medida de una disolución 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 normalizando los valores medidos a los valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0%) y la extinción de las células no tratadas (0 μm) (= 100%). Los valores de IC₅₀ se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software propio de la empresa.

Ensayo de Mps-1 cinasa

La Mps-1 cinasa humana fosforila un sustrato peptídico biotinilado. 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 donante a estreptavidina marcada con alofocianina reticulada (SA-XLent) como aceptor. Los compuestos se ensayan para determinar la inhibición de la actividad de cinasa.

Se usó Mps-1 cinasa recombinante de longitud completa humana marcada N-terminalmente con GST (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, nº de cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos PWDPDADITEILG (término C en forma de amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución 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 μl de una disolución 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 cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 μl de una disolución 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 alrededor de 1 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl). La reacción se detuvo mediante la adición de 3 μl de una disolución de reactivos de detección HTRF (Hepes 100 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%, EDTA 40 mM, 140 nM de Streptavidin-XLent [# 61 GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [# 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. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con Europio al Streptavidin-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida para el blanco" (una lectura específica Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en la que la superposición del blanco y del donante de Eu se restan de la señal de 665 nm antes de calcular la relación) se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero no 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 disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

En la Tabla se dan valores de IC₅₀ para compuestos descritos en la sección experimental.

Tabla

Ejemplo	IC ₅₀ de Mps1 [nM]
1-1	52,1
1-2	5,0

1-3	8,6
1-4	64,8

Ensayo del punto de control del ensamblaje del huso

El punto de control del ensamblaje del huso 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 la 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 los microtúbulos. De este modo, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control del ensamblaje del huso. 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 del huso 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.

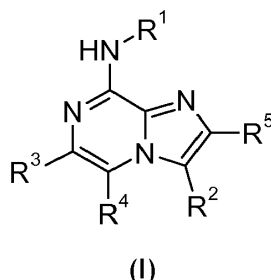
Las células cultivadas de la estirpe celular de tumor de cuello uterino humana HeLa (ATCC CCL-2) se sembraron en placas a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 μ l de medio de Dulbecco (sin rojo de fenol, sin piruvato sódico, con 1000 mg/ml de glucosa, con piridoxina) suplementado con glutamina al 1% (v/v), penicilina al 1% (v/v), estreptomycin al 1% (v/v) y suero fetal de ternera al 10% (v/v). Después de la incubación durante toda la noche a 37°C, se añadieron a las células 10 μ l/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 μ g/ml. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M de la progresión del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,005 μ M - 10 μ M; la concentración final del disolvente DMSO fue 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 disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4°C durante toda la noche, después se permeabilizaron en Triton X 100 al 0,1% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloquearon en seroalbúmina bovina (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron 20 μ l/pocillo de disolución de anticuerpo (anti-fosfo-histona H3 clon 3H10, FITC; Upstate, n° de cat. 16-222; dilución 1:200) a las células, que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS y se añadieron 20 μ l/pocillo de disolución del tinte HOECHST 33342 (5 μ g/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 el análisis. Las imágenes se adquirieron 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 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 una progresión mitótica inapropiada. Los datos de ensayo en bruto se analizaron adicionalmente por análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor de IC₅₀ para cada compuesto ensayado.

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

De este modo, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más Mps-1 cinasas, y por lo tanto son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, la hiperproliferación, las respuestas celulares inmunes inapropiadas, o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por Mps-1, más particularmente en las que las enfermedades de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, respuestas celulares inmunes inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos 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 metástasis de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



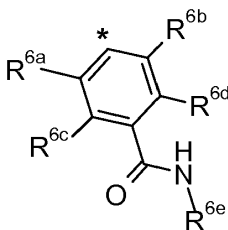
en la que:

5 R¹ representa un resto de *CH₂-Z, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆-, -(CH₂)ₘ-cicloalquilo de C₃-C₆, aril-alquilo de C₁-C₆-, heteroaril-alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R'(R'')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

10 dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, -(CH₂)ₘ-cicloalquilo de C₃-C₆, aril-alquilo de C₁-C₆-, heteroaril-alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R'(R'')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁷;

15 R² representa un grupo



en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

20 R⁶ᵃ, R⁶ᵇ, R⁶ᶜ, R⁶ᵈ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)N(R)R', -O(C=O)OR, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R'; y

25 R⁶ᵉ representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆, halo-alquilo de C₁-C₆-;

30 R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)ₘ-alqueno de C₂-C₆, -S-(CH₂)ₘ-cicloalqueno de C₄-C₈, -S-(CH₂)ₘ-cicloalquilo de C₃-C₆, -S-(CH₂)ₘ-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)ₘ-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R';

estando dicho grupo alquilo C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)ₘ-alqueno de C₂-C₆, -S-(CH₂)ₘ-cicloalqueno de C₄-C₈, -S-(CH₂)ₘ-cicloalquilo de C₃-C₆, -S-(CH₂)ₘ-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)ₘ-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R' opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸,

35 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R^7 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 -, alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -, $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, HO-alcoxi de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, alquienilo de C_2-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)OR$, $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

R^8 representa un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C_1-C_6 -, alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -, $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, HO-alcoxi de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, alquienilo de C_2-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)OR$, $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

R , R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 -;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

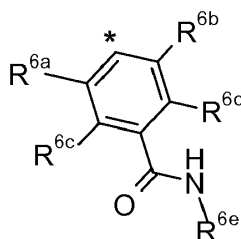
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 representa un resto de $*CH_2-Z$, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 -, aril-alquilo de C_1-C_6 -, heteroaril-alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, H_2N -alquilo de C_1-C_6 -, -alquilo de C_1-C_6 -CN, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, cicloalquilo de C_3-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

dicho grupo alquilo de C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 -, aril-alquilo de C_1-C_6 -, heteroaril-alquilo de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, $R'(R'')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, H_2N -alquilo de C_1-C_6 -, -alquilo de C_1-C_6 -CN, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, cicloalquilo de C_3-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R^7 ;

R^2 representa un grupo



en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrogeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquilo de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -, halo-alquilo de C_1-C_6 -, $R(R')N$ -alquilo de C_1-C_6 -, HO-alquilo de C_1-C_6 -, alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, halo-alcoxi de C_1-C_6 -alquilo de C_1-C_6 -, $-C(=O)R$, $-C(=O)N(H)R$, $-C(=O)N(R)R'$, $-C(=O)OR$, $-N(R)R'$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R$, $-N(R)C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)N(R)R'$, $-N(R)C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR$, $-N(R)C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R$, $-N(R)S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R$, $-N(R)S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R)R'$, $-OR$, $-O(C=O)R$, $-O(C=O)N(R)R'$, $-O(C=O)OR$, $-S(=O)_2N(H)R$, $-S(=O)_2N(R)R'$; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 -S-, $-S-(CH_2)_m$ -alquienilo de C_2-C_6 -, $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquienilo de C_4-C_8 -, $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 -, $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquienilo de 4 a 8 miembros), $-SR$, $-S(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2N(R)R'$;

estando dicho grupo alquilo C_1-C_6 -S-, $-S-(CH_2)_m$ -alquienilo de C_2-C_6 -, $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquienilo de C_4-C_8 -, $-S-(CH_2)_m$ -cicloalquilo de C_3-C_6 -, $-S-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-S-(CH_2)_m$ -

(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R' opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

15 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

20 m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

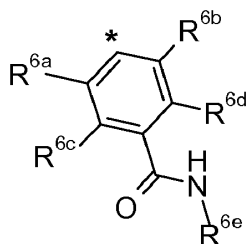
3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R¹ representa un resto de *CH₂-Z, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

25 en el que Z es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, aril-alquilo de C₁-C₆-, heteroaril-alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R'(R'')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo;

30 dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, aril-alquilo de C₁-C₆-, heteroaril-alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, R'(R'')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, H₂N-alquilo de C₁-C₆-, -alquilo de C₁-C₆-CN, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁷;

R² representa un grupo



35 en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

40 R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)_m-alqueno de C₂-C₆-, -S-(CH₂)_m-cicloalqueno de C₄-C₈-, -S-(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, -S-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R';

estando dicho grupo alquilo C₁-C₆-S-, -S-(CH₂)_m-alqueno de C₂-C₆-, -S-(CH₂)_m-cicloalqueno de C₄-C₈-, -S-(CH₂)_m-cicloalquilo de C₃-C₆-, -S-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -S-(CH₂)_m-

(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(R)R' opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

15 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi de C₁-C₆-, alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-, R(R')N-alquilo de C₁-C₆-, HO-alquilo de C₁-C₆-, HO-alcoxi de C₁-C₆-, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, halo-alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆-, alqueno de C₂-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, arilo-, heteroarilo-, -C(=O)R, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R', -NO₂, -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR, -N(R)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R, -N(R)S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R, -N(R)S(=O)₂R', -N=S(=O)(R)R', -OR, -O(C=O)R, -O(C=O)OR, -SR, -S(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂N(H)R, -S(=O)₂N(R)R';

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

20 m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

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

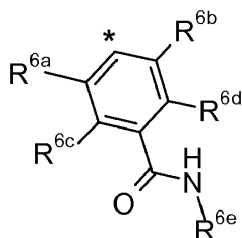
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R¹ representa un resto de *CH₂-Z, indicando * el punto de unión con el resto de la molécula,

25 en el que Z es un grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o HO-alquilo de C₁-C₆-;

dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, halo-alquilo de C₁-C₆- o HO-alquilo de C₁-C₆- está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁷;

R² representa un grupo



30 en el que * indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en el que:

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-; y

R^{6e} representa un grupo ciclopropilo;

R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆-S- o -SR;

35 estando dicho grupo alquilo C₁-C₆-S- o -SR opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos R⁸;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo HO- o -OR;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R, R' y R'' son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno;

m es un número entero de 0, 1;

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 5. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(propilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-metilbenzamida,

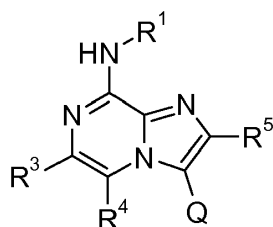
N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida,

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(metilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida,

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-2-metilbenzamida

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

6. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (13):



(13)

- 15 en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y Q es un átomo de cloro, bromo o yodo,

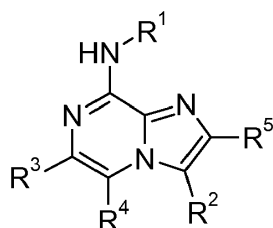
reaccione con un compuesto de fórmula general (13a):



(13a)

- 20 en la que R² es como se define para la fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y es un grupo funcional adecuado, mediante el cual el grupo R² de dicho compuesto de fórmula general (13a) se puede acoplar al átomo de carbono que posee un Q del compuesto de fórmula general (13) mencionado anteriormente, tal como un ácido borónico -B(OH)₂ o un éster borónico -B(Oalquilo de C₁-C₆)₂,

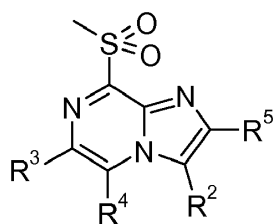
dando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (9):



(9)

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

reaccione con un compuesto de fórmula general (9a):

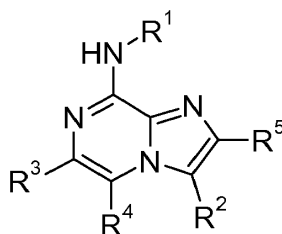
5



(9a)

en la que R^1 es como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

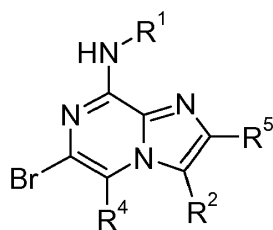
dando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

8. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (6):



(6)

15 en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

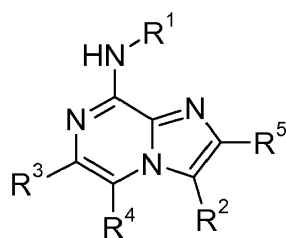
reaccione con un compuesto de fórmula general (6a):



(6a)

20 en la que R^3 es como se define para la fórmula general (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y es un grupo funcional adecuado, mediante el cual el grupo R^3 de dicho compuesto de fórmula general (6a) se puede acoplar al átomo de carbono que posee un Br del compuesto de fórmula general (6) mencionado anteriormente, tal como un ácido borónico $-B(OH)_2$ o un éster de un ácido borónico $-B(Oalquilo)_2$ de C_1-C_6 ,

dando de ese modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

5 9. 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 de los mismos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

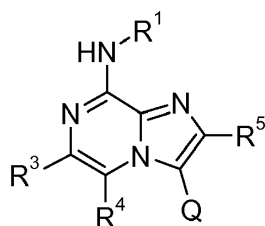
10 10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, particularmente en el que el crecimiento celular descontrolado, la hiperproliferación,,
10 la respuesta celular inmune inapropiada, o la respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediada directa o indirectamente por la cinasa del huso monopolar 1 (Mps-1), más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, 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,
15 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 11. 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 de los mismos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 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 de los mismos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

30 13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, particularmente en el que el crecimiento celular descontrolado, la hiperproliferación, la respuesta celular inmune inapropiada, o la respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediada directa o indirectamente por la cinasa del huso monopolar 1 (Mps-1), más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento celular descontrolado, hiperproliferación, 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,
35 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.

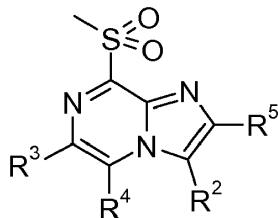
14. Un compuesto de fórmula general (13):



(13)

en la que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y Q es un átomo de cloro, bromo o yodo.

15. Un compuesto de fórmula general (9):



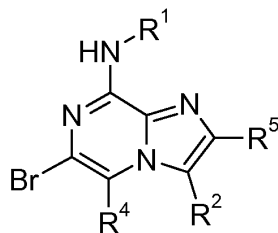
(9)

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

16. Uso de un compuesto de fórmula general (13) según la reivindicación 14, en la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 17. Uso de un compuesto de fórmula general (9) según la reivindicación 15, en la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

18. Uso de un compuesto de fórmula general (6)



en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.