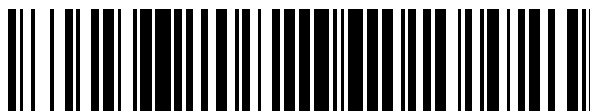


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 609**

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 11794490 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2651946**

54 Título: **Imidazopirazinas 2-sustituidas para uso como inhibidores de Mps-1 y TTK en el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos**

30 Prioridad:

**17.12.2010 EP 10195663**

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

**02.09.2015**

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 2 544 609 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 2-sustituidas para uso como inhibidores de Mps-1 y TKK en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos

5 La presente invención se refiere a compuestos de imidazopirazina sustituidos de fórmula general (I) según se describe y define en esta memoria, a métodos de y compuestos intermedios para preparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (huso monopolar 1) (también conocida como tirosina treonina quinasa, TTK). Mps-1 es una quinasa Ser/Thr de doble especificidad que desempeña un papel clave en la activación del punto de control mitótico (también conocido como punto de control de huso, punto de control de ensamblaje de huso), garantizando con ello una segregación cromosómica adecuada durante la mitosis [Abrieu A *et al.*, Cell, 2001, 106, 83-93]. Cada una de las células en división tiene que garantizar una separación igual de los cromosomas replicados en las dos células hijas. Tras la entrada en la mitosis, los cromosomas se unen en sus cinetocoros a los microtúbulos del huso mitótico. El punto de control mitótico es un mecanismo de vigilancia que es activo mientras que los cinetocoros no unidos estén presentes y evita que las células mitóticas entren en anafase y, con ello, completen la división celular con cromosomas no unidos [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 están unidos de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, con el huso mitótico, se satisface el punto de control y la célula entra en anafase y continúa a través de la mitosis. El punto de control mitótico consiste en una red compleja de un cierto número de proteínas esenciales, incluidos miembros de las familias MAD (deficiente en arresto mitótico, MAD 1-3) y Bub (gemación desinhibida por bencimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, quinasa Mps-1, así como otros componentes, muchos de éstos que son sobre-expresados en células en proliferación (p. ej., células cancerosas) y tejidos [Yuan B *et al.*, Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. El papel esencial de actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de control mitótico ha sido demostrado mediante silenciamiento mediado por shARN, la genética química, así como inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N *et al.*, PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-1076; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

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

45 Fármacos anti-mitóticos establecidos tales como los alcaloides vinca, taxanos o epotilones activan el punto de control de ensamblaje de huso (SAC) induciendo un arresto mitótico ya sea estabilizando o desestabilizando la dinámica de los microtúbulos. Este arresto evita la separación de cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. Un arresto prolongado en la mitosis obliga a una célula ya sea a una salida mitótica sin citocinesis o a una catástrofe mitótica que conduce a la muerte de la célula.

En contraposición, los inhibidores de Mps1 inducen una inactivación del SAC que acelera el progreso de las células a través de la mitosis, resultando en una grave segregación errónea de los cromosomas y finalmente en la muerte de la célula.

50 Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de MPS1 deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de trastornos asociados con procesos celulares potenciados proliferativos incontrolados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

55 Por lo tanto, los inhibidores de MPS1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas, ya sea como agentes únicos o en combinación con otros fármacos.

En la técnica anterior se han descrito diferentes compuestos que muestran un efecto inhibitorio sobre la quinasa Mps-1. El documento WO2010/124826A1 describe compuestos de imidazoquinoxalina sustituido como inhibidores de Mps-1 quinasa o TTK. El documento WO2011/026579A1 describe aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores Mps-1. Los documentos WO2011/063908A1, WO2011/064328A1, así como WO2011063907 A1 describen derivados de triazolopiridina como inhibidores de quinasa Mps-1.

Se han descrito derivados de imidazopiridazina para el tratamiento o la profilaxis de distintas enfermedades:

El documento WO 2007/038314 A2 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere a compuestos heterocíclicos condensados, útiles como moduladores de quinasa, incluyendo la modulación de MK2. En particular, el documento WO 2007/038314 A2 se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas.

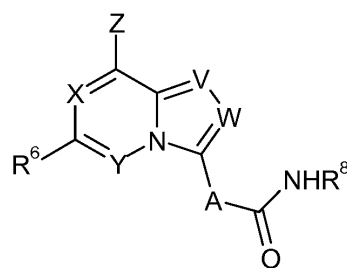
La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2008/0045536 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere de manera similar a compuestos heterocíclicos condensados útiles como moduladores de quinasa, incluyendo la modulación de MK2, en particular se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas.

El documento WO 2010/042699 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere a compuestos heterocíclicos condensados útiles como moduladores de quinasa, particularmente la modulación de CK2. En particular, el documento WO 2010/042699 A1 se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas que están sustituidas con un grupo nitrilo en la posición 3.

El documento WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de la quinasa MEK. En particular, el documento WO 2007/025090 A2 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas.

El documento WO 1998/08847 A1 (Pfizer, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como antagonistas del factor liberador de corticotropina CRF (hormona) (CRH). En particular, el documento WO 1998/08847 A1 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas.

WO 2011/013729A1 describe derivados de imidazol condensados como inhibidores de Mps-1. Entre los derivados de imidazol condensados descritos también hay imidazo[1,2-b]piridazinas. Por ejemplo, el documento WO 2011/013729A1 describe compuestos de fórmula **C1**:



**C1**

en la que (X, Y, V, W) es (-N=, =CR<sup>1</sup>-, =N-, -CR<sup>7</sup>=), (-CR<sup>2</sup>=, =N-, =N-, -CR<sup>7</sup>=), (-N=, =CR<sup>1</sup>-, =N-, -N=) o (-N=, =CR<sup>1</sup>-, -O-, -N=);

R<sup>8</sup> es cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z es un grupo representado por la fórmula NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o un grupo representado por la fórmula -OR<sup>5</sup>;

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;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan una gran variedad de sustituyentes (véase el documento WO 2011/013729A1, p. ej., la reivindicación 1).

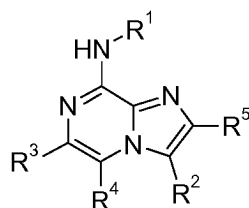
Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de imidazopiridazina específicamente sustituidos de fórmula general (I) de la presente invención, ni un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, tal como se describe y define en esta memoria, y a los que se alude más adelante como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica. Se ha encontrado ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, sorprendentemente, se ha encontrado que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la quinasa Mps-1 y, por lo tanto, pueden ser utilizados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en el que el crecimiento incontrolado de células, la

hiperproliferación, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada directa o indirectamente por la quinasa huso monopolar 1 (MPS-1) tal como, p. ej., tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome de mielodisplasia, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo los tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de la piel, y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

**DESCRIPCIÓN de la INVENCION**

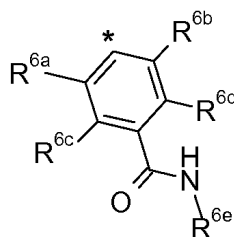
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

10 en la que:  
 $\text{R}^1$  representa un resto  $\text{*CH}_2\text{-Z}$ , indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ - que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $\text{R}^7$ ;

15  $\text{R}^2$  representa un grupo



20 en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$ ,  $\text{R}^{6c}$ ,  $\text{R}^{6d}$

representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, halo-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -,  $\text{R}(\text{R}')\text{N-}$  alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, HO-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, halo-alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, -OR; y

$\text{R}^{6e}$  representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de:

25  $\text{R}^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, aril-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, heteroaril-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, cicloalquil- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $\text{C}_4\text{-C}_8$ -, aril-, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo, heteroaril-, o un grupo - $\text{NH}_2$ ;

estando dicho grupo alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, aril-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, heteroaril-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, cicloalquil- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $\text{C}_4\text{-C}_8$ -, aril-, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo, heteroaril- o - $\text{NH}_2$  opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $\text{R}^3$ ;

$\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$  o arilo;

$\text{R}^5$  representa un grupo HO-, - $\text{NH}_2$ , alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-N(H)C(=O)R}$ , alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)N(H)R}$ , -alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-C(=O)OR}$ , halo-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -,  $\text{R}(\text{R}')\text{N-}$ alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, HO-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -,  $\text{C(=O)N(H)R}$ , - $\text{C(=O)N(R)R}'$ , - $\text{C(=O)OR}$ , - $\text{N(R)R}'$  o un grupo - $\text{N(H)C(=O)N(R)R}'$ ;

35  $\text{R}^7$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, halo-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, - $\text{N(R)R}'$ , - $\text{N(H)C(=O)R}$ , - $\text{N(R)C(=O)R}'$ , -OR u - $\text{O(C=O)R}$ ;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R";

R, R' y R" son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

Los términos y expresiones que se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno" o el término "halo-" se debe entender en el sentido de un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de flúor, cloro, bromo o de yodo.

10 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, saturado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, p. ej., 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-dimetilbutilii, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono ("alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), p. ej., un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc.-butilo, más particularmente 1, 2 ó 3 átomos de carbono ("alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), p. ej., un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

20 El término "halo-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, saturado, en el que el término "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define como arriba, y en el que uno o más átomos de hidrógeno está 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 alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

25 El término "alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, saturado, de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" se define como arriba, p. ej., 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 del mismo.

30 El término "halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, lineal o ramificado, saturado, según se define arriba; en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

35 El término "alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo alquilo monovalente, lineal o ramificado, saturado, según se define arriba; en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, según se define arriba, p. ej., metoxialquilo, etoxialquilo, propioxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc.-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentioxialquilo, iso-pentioxialquilo, hexioxialquilo, en el que el término "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se define como arriba, o uno de sus isómeros.

40 El término "halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente, lineal o ramificado, saturado, según se define arriba; en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

45 El término "alqueno-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alqueno-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse uno de otro o conjugarse uno con otro. 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. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, particularmente 2 ó 3 átomos de carbono ("alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, 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. En particular, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, monovalente, que contiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono ("cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, p. ej., un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo o un anillo hidrocarbonado bicíclico, p. ej., un anillo perhidropentalenileno o decalina.

El término "cicloalquenilo-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" ha de entenderse que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, monovalente, que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en la conjugación o no, como lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo cicloalquenilo-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, p. ej., un anillo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico, p. ej., un anillo ciclooctadienilo.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o halo-alkil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede contener 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados (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 heteroátomos arriba mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros").

Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros tal como un grupo azetidino, oxetanilo, 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 tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-ilo o tritanilo, o un anillo de 7 miembros tal como un anillo diazapanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar condensado con benzo.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo de 5,5 miembros, p. ej., un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, p. ej., un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, por ejemplo.

Tal como se mencionó 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 limitarse a los mismos, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede estar condensado con benzo tal como, sin limitarse al mismo, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros" ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico, monovalente, insaturado, que contiene 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más dobles enlaces, p. ej., 4H-pirano, 2H-pirano, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrol, [1,3]dioxolano, 4H-[1,3,4]tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidro-oxazolilo o 4H-[1,4]tiazino, tetrahidropiridinilo, dihidropirano, 1-óxido-3,6-dihidro-2H-tiopirano-4-ilo, dihidropirano, o puede estar condensado con benzo.

El término "arilo" ha de entenderse que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico o tricíclico, monovalente, aromático o parcialmente aromático, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), en particular un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo-C<sub>6</sub>"), p. ej., un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo-C<sub>9</sub>"), p. ej., un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo-C<sub>10</sub>"), p. ej., un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo-C<sub>13</sub>"), p. ej., un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo-C<sub>14</sub>"), p. ej., un grupo antranilo, o un grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o 1,3-benzodioxolilo.

El término "heteroarilo" se entiende que significa preferiblemente un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente, aromático, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), en particular 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 condensado con benzo. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, 4H-pirazolilo, etc., y derivados benzo de los mismos tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, p. ej., los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo ilustrativo no limitativo, 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 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej., en el contexto de la definición de "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "haloalcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de entender 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. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más particularmente, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" aún más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

De manera similar, tal como se utiliza en esta memoria, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej., en el contexto de la definición de "alqueno-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquino-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", se ha de entender que significa un grupo alqueno que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; en particular C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, tal como se utiliza en esta memoria, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej., en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", se ha de entender 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. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; en particular C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Además, tal como se utiliza en esta memoria, el término "C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>", tal como se utiliza a lo largo de este texto, p. ej., en el contexto de la definición de "cicloalqueno-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>", se ha de entender que significa un grupo cicloalqueno que tiene un número finito de átomos de carbono de 4 a 8, es decir, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Se ha de entender, además, que dicho término "C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, p. ej., C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>; en particular C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución resulta en un compuesto estable. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

- 5 La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Sustituyente del sistema de anillo significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo.

- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "una o más veces", p. ej., en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "uno, 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".

- 15 En los casos en los que en esta memoria se utiliza la forma en plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, ésta se toma para dar a entender también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

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

- 20 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), resultando en mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas de diastereoisómeros en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede estar presente una asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

- 25 También pueden estar presentes sustituyentes en un anillo ya sea en forma cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 30 Compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de tales materiales se pueden lograr mediante técnicas estándares conocidas en la técnica.

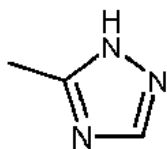
- 35 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluilitartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de 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 son entonces liberados de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (p. ej., columnas de HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, ópticamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, p. ej., Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todas rutinariamente seleccionables. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden obtenerse asimismo por síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

- 45 Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Reglas IUPAC, Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

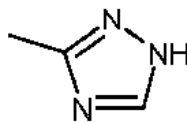
- 50 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención en forma de estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier relación. El aislamiento de un estereoisómero individual, p. ej., un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención pueden conseguirse por cualquier estado adecuado del método de la técnica tales como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.



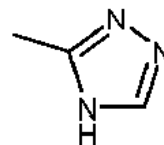
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir en forma de un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol, por ejemplo, puede existir en forma de 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 en forma de N-óxidos, que se definen en que se oxida al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención. La presente invención incluye todos estos posibles N-óxidos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos según se describe en esta memoria tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, o en forma de un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo en forma de elementos estructurales de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos son posibles, p. ej., un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. 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, p. ej., en forma de una base libre, o en forma de un ácido libre, o en forma de un ion híbrido, o puede existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal por adición de ácidos inorgánica u orgánica, 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 por adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es de un carácter suficientemente básico, tal como una sal por 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, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canfosulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención, que es de un carácter lo suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de sovak, 1 amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos de carácter básico que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, bromuros y yoduros de butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán, además, que las sales por adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de un cierto número de métodos conocidos. Alternativamente, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos de carácter ácido de la invención se preparan por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de métodos conocidos.

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

Tal como se utiliza en esta memoria, 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 parental. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular los ésteres bencílicos, ésteres alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-metílicos, p. ej., metoximetílico, ésteres alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-metílicos, p. ej., pivaloioximetílico, ésteres de ftalidilo, ésteres cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carboniloxi-alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, p. ej. 1-ciclohexilcarboniloxi-etílico; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, p. ej. 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico; y ésteres alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloxi-etílicos, p. ej. 1-metoxicarboniloxi-etílico, y se puede formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

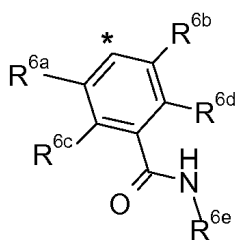
Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y [alfa]-aciloxialquil-éteres y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el grupo hidroxilo parental. Ejemplos de [alfa]-aciloxialquil-éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxiacetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N- (dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

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

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

R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo



en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N- alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -OR; y

R<sup>6e</sup> representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenoil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

estando dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril- o -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

5 R<sup>5</sup> representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(H)C(=O)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)N(H)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)OR, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R;

10 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'';

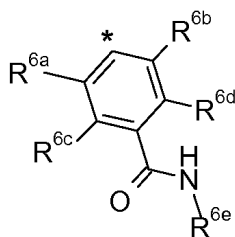
R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

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

R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo



20 en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> representan un átomo de hidrógeno; y

R<sup>6e</sup> representa un grupo ciclopropilo;

25 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

30 estando dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

35 R<sup>5</sup> representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(H)C(=O)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)N(H)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)OR, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'';

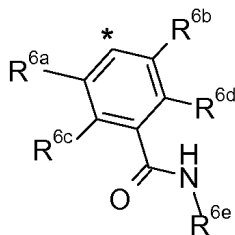
R, R' y R" son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo



en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> representan un átomo de hidrógeno; y

R<sup>6e</sup> representa un grupo ciclopropilo;

R<sup>3</sup> representa un grupo aril-;

estando dicho grupo aril- opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>3</sup>;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R, R' y R" son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

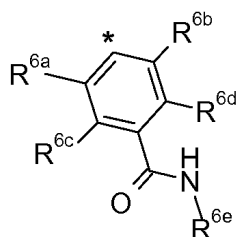
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

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

R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>.

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

R<sup>2</sup> representa un grupo



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

R<sup>6e</sup> representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados entre:

5                    hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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

10                    R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

estando dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>8</sup>.

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

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o aril-.

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

20                    R<sup>5</sup> representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(H)C(=O)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)N(H)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)OR, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

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

25                    R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup> representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -OR.

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

30                    R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R.

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

35                    R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R''.

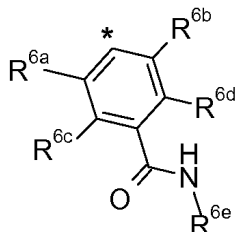
En una forma de realización de los aspectos arriba mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

En una forma de realización de los aspectos arriba mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:  
 $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

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

$R^2$  representa un grupo



en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que  $R^{6e}$  representa un grupo ciclopropilo.

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

$R^1$  representa un resto  $*CH_2-Z$ , indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil- $C_1-C_6$ - que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^7$ .

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

$R^3$  representa un grupo aril-;

estando dicho grupo aril- opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^8$ .

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

$R^5$  representa un grupo  $-NH_2$ , halo-alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -,  $-C(=O)N(H)R$ ,  $-C(=O)N(R)R'$ ,  $-C(=O)OR$ ;

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

25  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$   
representan un átomo de hidrógeno.

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

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno.

30 En una forma de realización de los aspectos arriba mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde:

$R^8$  representa un átomo de hidrógeno.

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

35  $R$ ,  $R'$  y  $R''$  son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil  $C_1-C_6$ -;

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

5 En una forma de realización de los aspectos arriba mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones arriba mencionadas, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

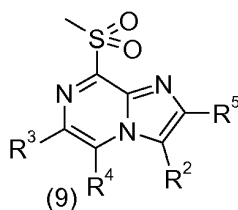
Se ha de entender que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

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

10 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre métodos de preparar compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas según se describen en la Sección Experimental en esta memoria.

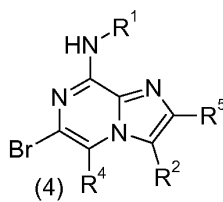
15 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en particular en el método descrito en esta memoria. En particular, la presente invención cubre:

- compuestos de fórmula general (6):



en que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) *supra*;

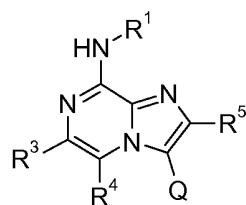
20 y compuestos de fórmula general (4)



en que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) *supra*.

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

- de los compuestos intermedios de fórmula general (13)



en que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) *supra*, y Q es un grupo lábil, tal como átomos de cloro, bromo o yodo;  
para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según se define *supra*.

## SECCION EXPERIMENTAL

- 5 Tal como se mencionó *supra*, otro aspecto de la presente invención es un método que puede ser utilizado para preparar los compuestos de acuerdo con la presente invención.  
La siguiente Tabla muestra las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos. Formas de pico de RMN se expresan tal y como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

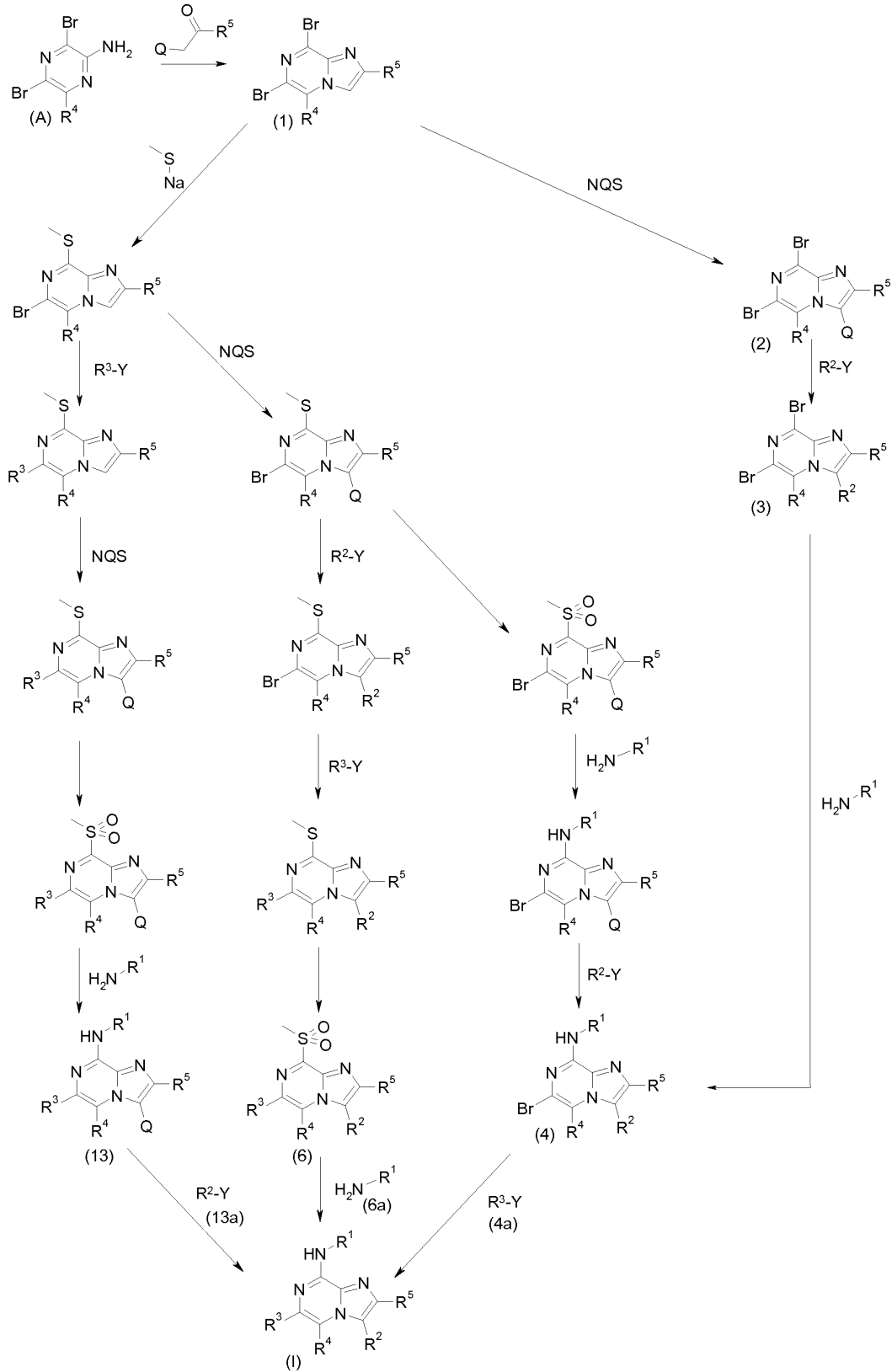
Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
Br	ancho
C-	ciclo-
D	Doblete
Dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
EDC	N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
Eq	equivalente
ESI	ionización por electroproyección
M	multiplete
MS	espectrometría de masas
MW	peso molecular
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidinona
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio(II)
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
P(oTol) <sub>3</sub>	tri-o-tolilfosfina
Q	cuartete
Rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención en minutos
S	singlete
Sept	septete
T	triplete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de ultra-alta resolución

- 10 Los esquemas y procesos descritos más adelante ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitativos. Es obvio para la persona experta en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los Esquemas se puede modificar de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas, por lo tanto, no pretende ser limitativo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por la persona experta en la técnica. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de sustituyentes. Grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes. Además, es posible realizar dos o más etapas sucesivas sin que se realice un tratamiento entre dichas etapas, p. ej., una reacción "en un solo recipiente", como es bien conocido por la persona experta en la técnica.
- 15
- 20



Un primer esquema de reacción se esboza *infra*:

**Síntesis de compuestos de fórmula general (I)**  
**Esquema 1**



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado que se da para la fórmula general (I), *supra*, e Y representa un "grupo funcional adecuado" a través del cual se puede acoplar el R<sup>2</sup> del compuesto R<sup>2</sup>-Y, mediante una reacción de acoplamiento, en el átomo de carbono que porta Q de un compuesto (4), reemplazando con ello dicho Q con dicho resto R<sup>2</sup>.

5 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar de acuerdo con los procesos descritos en el Esquema 1. El esquema ejemplifica las principales rutas que permiten variaciones en la posición NH-R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> como última etapa de la síntesis.

La reacción clave para la introducción de NH-R<sup>1</sup> son sustituciones nucleófilas de precursores 8-halo u 8-sulfonilo, 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 entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición (reacciones (4) a (5), (12) a (13), (9) a (1), (16) a (6)).

La introducción de restos R<sup>2</sup> en la posición 3 se consigue a partir de precursores 3-halo adecuados mediante una reacción de acoplamiento, por ejemplo, particularmente una reacción de acoplamiento catalizada por metales, con un compuesto de fórmula R<sup>2</sup>-Y, en la que R<sup>2</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I) *supra*, e Y representa un "grupo funcional adecuado" a través del cual el R<sup>2</sup> del compuesto R<sup>2</sup>-Y se puede acoplar en el átomo de carbono portador de Q de un compuesto (4), reemplazando con ello dicho Q por dicho resto R<sup>2</sup> (reacciones (3) a (7), (5) a (6), (12) a (13), (15) a (16)). Ejemplos de "grupos funcionales adecuados" de este tipo, Y en R<sup>2</sup>-Y incluyen ácidos borónicos, R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, o ésteres borónicos, R<sup>2</sup>-B(Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. Ejemplos de "tales grupos Q adecuados" incluyen cloro, bromo y yodo. Ejemplos de reacciones de acoplamiento de este tipo se pueden encontrar en el libro de texto titulado "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), Francois Diederich (Editor) septiembre de 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6. Dichas reacciones de acoplamiento tienen lugar opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> y P(oTol)<sub>3</sub> por ejemplo, y opcionalmente con una base adecuada tal como carbonato de potasio por ejemplo, opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como THF, por ejemplo.

25 La introducción de restos R<sup>3</sup> puede lograrse mediante diversas reacciones, incluyendo las reacciones de acoplamiento utilizadas para restos R<sup>2</sup>.

El material de partida, compuestos intermedios de 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina 6-sustituidos, de fórmula general (A) pueden estar disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con procesos conocidos por personas expertas en la técnica. Alternativamente, sustituyentes R<sup>4</sup> en la posición 6 también se pueden incorporar en una etapa posterior de la ruta de síntesis de los compuestos diana.

Aquí, el foco principal estaba en la introducción de restos R<sup>5</sup> en la posición 2 del núcleo de imidazo[1,2-a]pirazina. Los compuestos intermedios de fórmula (A) se pueden convertir en el correspondiente compuesto intermedio 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina R<sup>5</sup> sustituido de fórmula general (1) mediante reacción con un derivado alfa-halo-ceto adecuado, por ejemplo 3-bromo-2-oxopropanoato en un sistema disolvente adecuado tal como, por ejemplo, carbonato de dimetilo, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Además, la interconversión de R<sup>5</sup> se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas.

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

Los compuestos intermedios de 8-tiometilimidazo[1,2-a]pirazina se pueden obtener a partir de precursores de 8-tiometil-imidazopirazina por reacción con un agente oxidante tal como, por ejemplo ácido meta-cloro-perbenzoico, en un disolvente adecuado tal como DCM, a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición (reacciones (3) a (4), (8) a (9), (11) a (12)).

45 Los compuestos intermedios de 3-halo-imidazo[1,2-a]pirazina se pueden obtener a partir de precursores de 3-hidrógeno adecuados mediante reacción con un agente de halogenación adecuado tal como NIS, por ejemplo, en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF a temperaturas que oscilan entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente (reacciones (1) a (15), (2) a (3), (10) a (11)).

Los compuestos y compuestos intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir una 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 ser necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden separar mediante agitación utilizando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados por cromatografía, particularmente cromatografía de resolución instantánea, utilizando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice pre-ensados, p. ej., de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH2 en combinación con un sistema cromatográfico adecuado tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/EtOAc o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de disposición de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electroproyección en línea en combinación con una columna de fase inversa pre-ensada 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.

La UPLC -MS analítica se realizó como sigue:

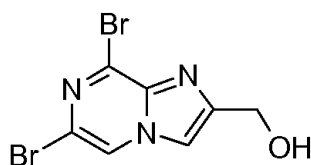
Método A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector de PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1 x50mm; Temperatura: 60° C; Disolvente A: Agua + ácido fórmico al 0,1%; Disolvente B:

acetonitrilo; Gradiente: 99% de A → 1% de A (1,6 min) → 1% de A (0,4 min); Caudal : 0,8 mL/min; Volumen de Inyección: 1,0 µl (concentración de la muestra 0,1 mg-1 mg/mL); Detección: intervalo de exploración PDA 210-400 nm - Fijo y ESI (+), intervalo de exploración 170-800 m/z

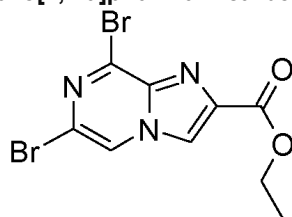
5 Los nombres de compuestos se generaron utilizando el complemento Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] o la herramienta denominada ICS de ACD labs.

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

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

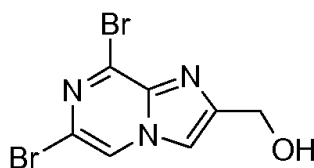


#### 10 Etapa A: Preparación de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo



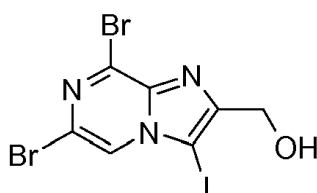
15 A una disolución agitada de 2-amino-3,5-dibrompirazina (20 g, 79 mmol) en carbonato de dimetilo (133 mL) a rt se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (17,14 g, 79 mmol) en una porción. Después de agitar a 110° C durante 3 h, la disolución se agitó a rt durante una noche. Se añadieron agua y DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. Después del lavado de la fase orgánica con agua, el secado sobre Na<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>) y la filtración, la fase orgánica se evaporó. La cromatografía de resolución instantánea proporcionó 13,95 g (50,6%) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H) ppm.

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



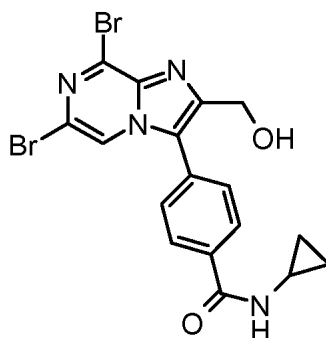
20 A una disolución agitada de 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo (13,95 g, 40 mmol) en tolueno (558 mL) a 0° C se añadieron gota a gota 80 mL de DIBAH (120 mmol, 3 eq, 1,5 M en tolueno). Después de agitar durante la noche a rt, la disolución se vertió en HCl 1 M, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La separación del disolvente y recristalización en DCM proporcionaron 5,55 g (45,2%) de (6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il) metanol: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d6-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<sup>+</sup>]; MW requerido = 307,0.

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



5 A una disolución agitada de (6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol (Ejemplo Intermedio 1-1) (5,5 g, 18,1 mmol) en DMF (134 mL) se añadió NIS (5,14 g, 21,7 mmol, 1,2 eq) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitación durante 5 h a 60° C, se añadieron 1,5 g adicionales de NIS y la mezcla se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, disolución de tiosulfato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se trituró con DCM/éter 1:1 y se filtró para proporcionar 5,53 g (70,7%) de (6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-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<sup>+</sup>]; MW requerido = 432,9.

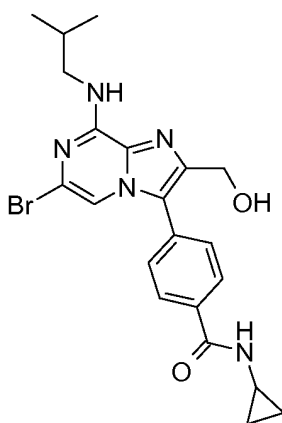
10 **Ejemplo Intermedio 3-1: Preparación de N-ciclopropil-4-[6,8-dibromo-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida**



15 Una mezcla que comprende 5,53 g (12,78 mmol) de (6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metanol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 2-1, 3,78 g de ácido 4- (ciclopropilaminocarbonil)fenilborónico, 0,93 g (1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II), 19 mL de disolución acuosa 2 M de fosfato de potasio tribásico y 55 mL de tetrahidrofurano se sometió a radiación de microondas durante 30 minutos a 100° C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la separación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1,83 g (31%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-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 [MH<sup>+</sup>]; MW requerido = 466,1

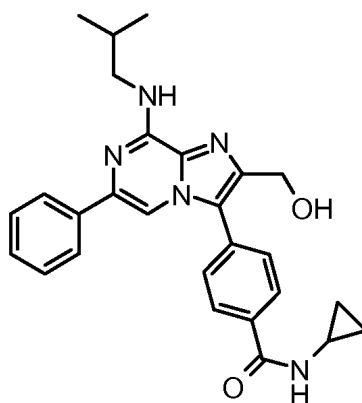
20

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



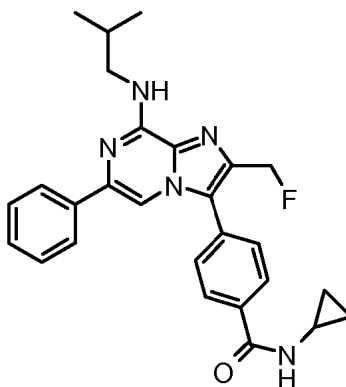
25 A una disolución de 50 mg (107 μmol) de N-ciclopropil-4-[6,8-dibromo-2-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida en 0,71 mL de N,N-dimetilformamida se añadieron 32 μL de 2-metilpropan-1-amina y la mezcla se agitó a 23° C durante 3 horas. Se añadió tolueno y los disolventes se separaron. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 40,7 mg (83%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz d<sub>6</sub>-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<sup>+</sup>]; MW requerido = 458,4.

30 **Ejemplo 1 -1: Preparación de N-ciclopropil-4-[2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida**



Una mezcla de 1,68 g (3,67 mmol) de 4-[6-bromo-2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida (ejemplo intermedio 6-11), 1,79 g de ácido fenilborónico, 53 mL de n-propanol, 5,5 mL de una disolución acuosa 2 M de carbonato de potasio, 48 mg de trifenilfosfina y 258 mg de bis(trifenilfosfina)paladio se agitó a 120° C durante 2 horas bajo irradiación de microondas. La disolución se enfrió, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y separación del disolvente, el residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 949 g (57%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,56 (2H), 0,69 (2H), 0,91 (3H), 0,94 (3H), 2,10 (1H), 2,86 (1H), 3,39 (2H), 4,49 (2H), 5,18 (1H), 7,30 (1H), 7,38 (2H), 7,73 (1H), 7,76 (2H), 7,88 (1H), 7,90 (2H), 7,98 (2H), 8,54 (1H) ppm.

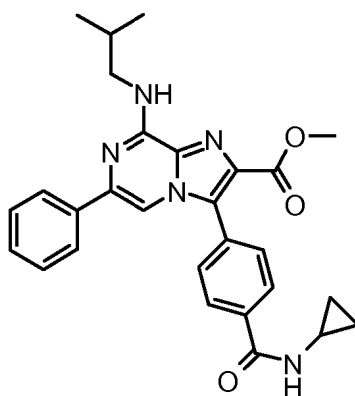
**Ejemplo 2-1: Preparación de N-ciclopropil-4-[2-(fluorometil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida**



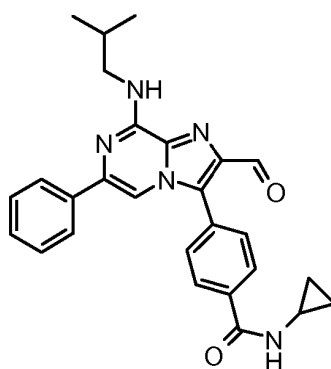
40 mg (88 μmol) de N-ciclopropil-4-[2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida se suspendió en una mezcla de 282 μL de diclorometano, 355 μL de piridina y se enfrió a -40° C. Se añadieron 12,8 μL de N-etil-N-(trifluoro-λ<sup>4</sup>-sulfanil)etanamina y la mezcla se mantuvo a -18° C durante la noche. Se añadieron 12,8 μL de N-etil-N-(trifluoro-λ<sup>4</sup>-sulfanil)etanamina y se continuó agitando durante 2 horas a 3° C. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y separación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1,0 mg (2%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,67 (2H), 0,93 (2H), 1,07 (3H), 1,08 (3H), 2,10 (1H), 2,97 (1H), 3,58 (2H), 5,44 (2H), 6,22 (1H), 6,30 (1H), 7,36 (1H), 7,42 (2H), 7,65 (2H), 7,77 (1H), 7,87 (2H), 7,95 (2H) ppm.

**Ejemplo 3-1: Preparación de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo**

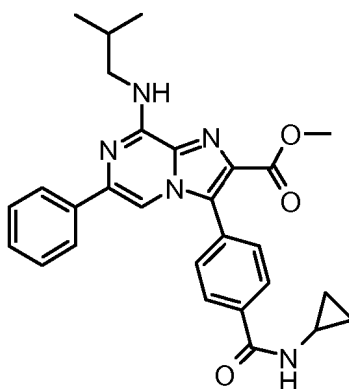


**Etapa A: Preparación de N-ciclopropil-4-{2-formil-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida**



- 5 A una disolución agitada de cloruro de oxalilo (755 mg, 1,65 mmol) en DCM (4,7 mL) bajo atmósfera de argón se añadieron gota a gota 588  $\mu$ L (8,29 mmol) de DMSO a  $-78^{\circ}$  C. Se añadió gota a gota durante 20 min una suspensión de N-ciclopropil-4-[2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida (755 mg, 1,66 mmol) en DCM (19 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h a  $-78^{\circ}$  C. Se añadió trietilamina (2,08 mL, 14,92 mmol), el enfriamiento se detuvo y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 666 mg (88,6%) de N-ciclopropil-4-{2-formil-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida.

**Etapa B: Preparación de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo**

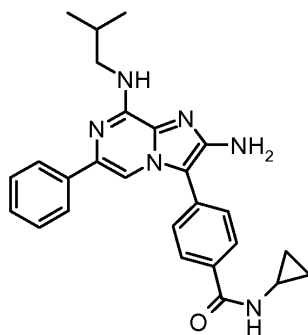


- 15 416 mg de cianuro de sodio (8,49 mmol) y 1,9 g de óxido de manganeso(IV) (8,49 mmol) se añadieron a una disolución de N-ciclopropil-4-{2-formil-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}benzamida (783 mg, 21,91 mmol) en metanol (23,5 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con DCM y se lavó con

agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se filtró, se evaporó y se sometió a cromatografía de resolución instantánea para dar 462,6 mg (55,4%) de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,67 (2H), 0,92 (2H), 1,05 (3H), 1,07 (3H), 2,10 (1H), 2,95 (1H), 3,56 (2H), 3,88 (3H), 6,34 (1H), 6,37 (1H), 7,32-7,44 (3H), 7,53 (1H), 7,62 (2H), 7,82 (2H), 7,92 (2H) ppm.

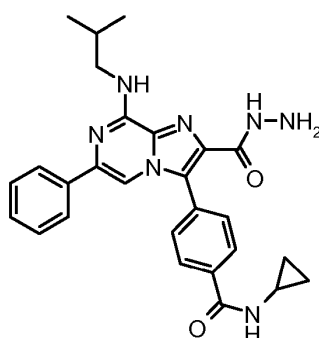
5

**Ejemplo 4-1: Preparación de 4-[2-amino-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida**



**Etapas A: Preparación de N-ciclopropil-4-[2-(hidrazinocarbonil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida**

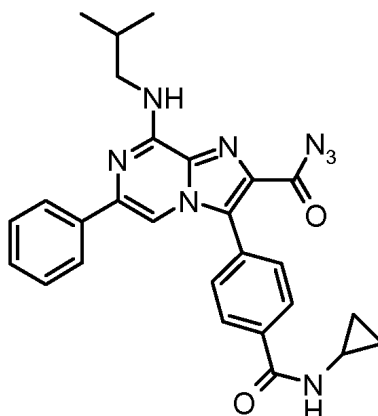
10



Una mezcla de 105 mg (218  $\mu\text{mol}$ ) de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 5, 2,26 mL de metanol y 0,13 mL de hidrato de hidrazina se sometió a reflujo durante 13 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 69,2 mg (53%) del compuesto del título.

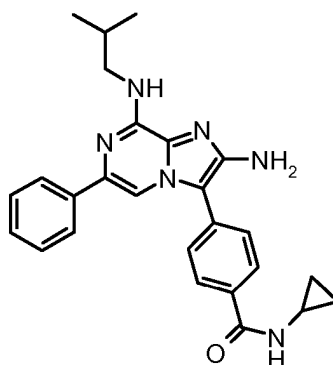
15

**Etapas B: Preparación de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonil-azida**



A una disolución enfriada con hielo de 69,2 mg (143  $\mu$ mol) de N-ciclopropil-4-[2-(hidrazinocarbonil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida en ácido clorhídrico (al 20%) se añadieron 10,9 mg de nitrito de sodio y la mezcla se agitó a 23° C durante una hora. Se añadieron 130  $\mu$ L de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y separación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 60,4 mg (43%) del compuesto del título.

**Etapa C: Preparación de 4-[2-amino-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida**



A 60,4 mg (122  $\mu$ mol) de 3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonilazida se añadieron 1,5 mL de acetonitrilo, 30  $\mu$ L de agua y la mezcla se sometió a reflujo durante una hora. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía para dar 5,0 mg (9%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,66 (2H), 0,92 (2H), 1,06 (6H), 2,07 (1H), 2,95 (1H), 3,54 (2H), 4,06 (2H), 5,75 (1H), 6,31 (1H), 7,33 (1H), 7,41 (2H), 7,62 (2H), 7,83 (1H), 7,86 (2H), 7,91 (2H) ppm.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal tal como se describe en esta memoria, por cualquier método que es conocido por la persona experta en la técnica. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por 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 se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante administración a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un soporte farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un soporte que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al soporte no vician los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que está siendo tratada. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica utilizando cualesquiera formas de unidad de dosificación convencionales eficaces, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y retardada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, masas fundidas, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar 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 de envuelta de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden ser comprimidos con bases convencionales para tabletas tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución del comprimido después de la administración tales como fécula de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de



tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación de comprimidos y para evitar la adhesión de material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones para comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, tintes, agentes colorantes, aromatizantes y agentes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerles más aceptables para el paciente. Excipientes adecuados para 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, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya arriba mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

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. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se producen de forma natural tales como goma de acacia y goma de tragacanto, (2) fosfátidos que se producen de forma natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán y polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular 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 aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Formulaciones de este tipo también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil- y propil-parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

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

Ejemplos de aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, de amonio y trietanolamina, y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil-dialquil-amonio, haluros de alquil-piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo alquil, aril y olefin-sulfonatos, alquil-, olefin-, éter- y monoglicérido-sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en disolución. También pueden utilizarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, estas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en una formulación de este tipo oscila preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede

ser un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ejemplos de tensioactivos utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilén-sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Suspensiones de este tipo pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido que se produce de forma natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén-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 polioxietilén-sorbitán.

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

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

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una 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 es bien conocida en la técnica (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada aquí como referencia). Parches de este tipo pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

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

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de suministro de fármacos en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera sangre-cerebro. Uno de tales sistemas de suministro implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de EE.UU. N° 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, a los que se alude generalmente como soportes o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden utilizar procesos convencionales para preparar composiciones de este tipo en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procesos incluyen los 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) -Parte-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.

Ingredientes farmacéuticos comúnmente utilizados que se pueden utilizar según sea apropiado para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

**agentes acidificantes** (ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a disolución amoníacal, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón vegetal activado);

- 5 **propelentes de aerosoles** (ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);

**agentes de desplazamiento de aire** (ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

- 10 **conservantes antimicrobianos** (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);

- 15 **antioxidantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

**materiales aglutinantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

**agentes tampón** (ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato);

- 20 **agentes de soporte** (ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de acacia, 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** (ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético)

- 25 **colorantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a FD & C Rojo No. 3, FD & C Rojo No. 20, FD & C Amarillo No. 6, FD & C Azul No. 2, D & C Verde No. 5, D & C Naranja N° 5, D & C Rojo No. 8, caramelo y óxido férrico rojo);

**agentes clarificantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);

**agentes emulsionantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

**agentes de encapsulación** (ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa);

- 30 **aromatizantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

**humectantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);

**agentes levigantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerol);

- 35 **aceites** (ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

**bases de pomada** (ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

- 40 **potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);

**plastificantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);

**disolventes** (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 purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

- 5 **agentes de refuerzo** (ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

**bases de supositorio** (ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

**tensioactivos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril-sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);

- 10 **agentes de suspensión** (ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

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

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

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

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

**agentes de revestimiento de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

- 25 **excipientes de compresión directa de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

**disgregantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato sódico de almidón y almidón);

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

**lubricantes de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

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

**agentes de pulido de comprimidos** (ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnauba y cera blanca);

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

**agentes de tonicidad** (ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);

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

- 40 **agentes humectantes** (ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetilen-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno y sorbitol, y poli(estearato de oxietileno)).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución estéril IV: Una disolución de 5 mg/mL del compuesto deseado de esta invención se puede preparar utilizando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La disolución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra como una infusión IV a lo largo de aproximadamente 60 minutos.

5 Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención en forma de 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 solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/mL, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2 - 0,4 mg/mL, y se administra ya sea por bolo IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

10 Suspensión intramuscular: La siguiente solución o suspensión pueden ser preparada 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

9 mg/mL de cloruro sódico

15 9 mg/mL de alcohol bencílico

Cápsulas de Envuelta Dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenas de dos piezas estándares de gelatina dura, 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.

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

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

30 Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Estas son formas de dosificación oral sólidas hechas por procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro 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 formando comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

### Terapias de combinación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos en los casos en los que la combinación no cause efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a este tipo de combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden combinar con agentes anti-hiper-proliferativos o agentes de otra indicación conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Agentes de otra indicación incluyen, pero no se limitan a agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o anti-hormonas.

45 El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, trióxido arsénico, aromasin, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, el bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina,

clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, decadron fosfato, delestrogen, diftiox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódico, etinil-estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicamtin, hidrocortona, eirtro-hidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, 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, irinotecan, kitril, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, lapatinib, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroid, levoxil, lomustina, lonidamina, marinol, mecloroetamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenai, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrona HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasis, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, renio 186 etidronato, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia de células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroid, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinocard, zinostatina estimalámero, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa bocallave, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato, 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, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinfiunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Agentes anti-hiper-proliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a los compuestos listados en los regímenes de fármacos de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición de Merck Index, (1996), que se incorpora con ello 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, hidroxiiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorin, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos reconocidos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman (Novena Edición), editor Molinoff *et al.*, publ. 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'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinonil-adenina, etinil-estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, 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-hiper-proliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a otros agentes anticancerígenos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con productos terapéuticos proteicos. Tales productos terapéuticos proteicos, adecuados para el tratamiento del cáncer o de otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a un interferón (p. ej., interferón alfa, beta o gamma) anticuerpos monoclonales supra-agonísticos, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina diftiox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvecina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica para ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-

genistéina, productos radioinmunoterapéuticos basados 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 enlazado a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, cáncer de próstata Javelin, melanoma Javelin, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Anticuerpos monoclonales útiles como producto terapéutico proteico incluyen, pero no se limitan 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 biológicos terapéuticos tales como anticuerpos (p. ej., avastina, rituxan, erbitux, herceptina), o proteínas recombinantes.

Los compuestos de la invención también pueden estar en combinación con agentes antiangiogénicos tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentin, sorafenib o sunitinib. Son también posibles combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o anti-hormonas o inhibidores de enzimas metabólicos esteroideos.

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

(1) proporcionar una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera agente solo,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con un solo agente y determinadas otras terapias combinadas,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,

(5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con tratamientos de quimioterapia estándar,

(7) proporcionar un mayor tiempo para la progresión del tumor, y

(8) proporcionar una eficacia y tolerabilidad que resultan al menos tan buenas como las de los agentes utilizados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cáncer producen efectos antagonistas.

### 35 **Métodos de Sensibilización de las Células a la Radiación**

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

Por lo tanto, la presente invención también proporciona uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional para exterminar una célula. La presente descripción también proporciona un método de hacer una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula es tratada 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 haber tratado la célula 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 mismos, con el fin de provocar una lesión en el ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o exterminar la célula.

En un método descrito, una célula es exterminada al tratar la célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente que daña el ADN para exterminar la célula. Agentes que dañan el ADN, útiles en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos (p. ej., cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinógenos y agentes mutagénicos.

En otro método descrito, una célula es exterminada mediante el tratamiento de la célula con al menos un método para provocar o inducir un daño en el ADN. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a la activación de una vía de señalización celular que resulta en daños en el ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que resulta en daños en el ADN cuando se inhibe la vía, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio resulta en daños en el ADN. A modo de un ejemplo no limitativo, puede inhibirse una vía de reparación del ADN en una célula, evitando de este modo la reparación del daño del ADN y resultando en una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

En un método descrito, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación o de 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 de forma concomitante con la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de haber comenzado la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula está in vitro. En otro aspecto, la célula está in vivo.

Tal como se ha mencionado *supra*, sorprendentemente se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente Mps-1 y, por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular incontrolado, la hiperproliferación, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Mps-1 tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome de mielodisplasia, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo los tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, 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.

De acuerdo con otro aspecto, por lo tanto, 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 de los mismos, según se describe y define en esta memoria, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, tal como se menciona *supra*.

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

Las enfermedades a las que se alude en los dos párrafos anteriores son enfermedades de un crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento celular incontrolado, la hiperproliferación, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Mps-1 tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome de mielodisplasia, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo los tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, 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.

El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", tal como se utiliza en esta memoria, se ha de entender que significa preferiblemente una respuesta que es menor que, o mayor de lo normal, y que se asocia con, es responsable de, o resulta en la patología de dichas enfermedades.

Preferiblemente, 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 de tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

La presente descripción se refiere a un método para utilizar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir una apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan, p. ej., a psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, oculares, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias. Ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Ejemplos de cánceres del cerebro incluyen, pero no se limitan a tallo cerebral y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y testicular. Tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, de esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

Tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renales papilares humanos.

Cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma escamoso ceil, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

Cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer del labio y la cavidad oral y de células escamosas. Linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células pilosas.

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

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se indica a lo largo de este documento, se utiliza convencionalmente, p. ej., para la gestión o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la condición de, etc., de una enfermedad o trastorno tal como un carcinoma.

45 **Métodos de tratamiento de trastornos mediados por quinasas**

La presente descripción también proporciona métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de quinasas extracelular mitógeno aberrante, incluyendo, pero no limitado a apoplejía, insuficiencia cardíaca,

hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma. Se pueden utilizar cantidades eficaces de compuestos de la presente invención para tratar trastornos de este tipo, incluyendo aquellas enfermedades (p. ej., cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes de arriba. No obstante, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o de la relación entre la quinasa y el trastorno.

La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad de tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Ejemplos de una actividad aberrante de este tipo incluyen, pero no se limitan a la sobre-expresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, deleciones, sustituciones, adiciones génicas, etc.

La presente descripción también proporciona métodos para inhibir una actividad de quinasa, especialmente de quinasa extracelular activada por mitógeno, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (p. ej.: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisómeras de los mismos. La actividad quinasa se puede inhibir en células (p. ej., *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano en necesidad de tratamiento.

### Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente descripción también proporciona métodos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un cierto número de afecciones patológicas está asociado con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, p. ej., retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía de la prematuridad [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, López et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1996**, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasia retrolental, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), reestenosis, reestenosis intra-stent, reestenosis de injerto vascular, etc. Además, un suministro incrementado de sangre asociado con tejido canceroso y neoplásico estimula el crecimiento, dando lugar a una ampliación rápida del tumor y la metástasis. Además de ello, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor ofrece una vía de escape para las células renegadas, alentando la metástasis y la propagación consecuencia del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos antes mencionados de la angiogénesis, p. ej., mediante la inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; mediante la inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o la apoptosis de este tipo de células.

### Dosis y administración

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

La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Programas de dosificación clínicamente útiles oscilarán de una dosificación desde una a tres veces al día a una vez cada cuatro semanas de dosificación. Además, "vacaciones de medicamento" en el que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, pueden ser beneficiosas para el equilibrio global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede ser administrada una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración por inyección, incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea e inyecciones parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria media será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200

mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

5 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continua específico para cada uno de los pacientes variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección según se determina por el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable puede determinarse por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

10 Preferiblemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, 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.

15 Métodos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular, son bien conocidos por las personas expertas en la técnica.

Los experimentos de ensayo ilustrativos descritos en esta memoria sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

#### Ensayo biológico: Ensayo de proliferación

20 Células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma mamario humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-Matu, células de carcinoma cervical humano, EPO-GmbH, Berlín células HeLa-Matu-ADR células de carcinoma cervical uterino humanas resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlín; células tumorales cervicales humanas HeLa, ATCC CCL-2; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se sembraron a una densidad de 5000  
25 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  $\mu$ L de su respectivo suero de ternero fetal al 10% suplementado con medio de crecimiento. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta cristal (véase más abajo), mientras que el medio de las otras placas fue reemplazado por  
30 medio de cultivo reciente (200  $\mu$ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0  $\mu$ M, así como en el intervalo de 0,01-30  $\mu$ M; la concentración final de dimetilsulfóxido disolvente fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron mediante la adición de 20  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de aldehído glutárico al 11%/ durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron  
35 mediante la adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una solución de cristal violeta 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 colorante se disolvió mediante la adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una disolución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante la normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0%) y la extinción de las células no tratadas (0  $\mu$ m) (= 100%). Los valores de CI50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando un software propio de la compañía.

#### Ensayo de quinasa MPS-1

45 La quinasa humana Mps-1 fosforila un péptido sustrato biotinilado. La detección del producto fosforilado se logra mediante la transferencia de energía de 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 ensayaron para determinar su inhibición de la actividad quinasa. Se utilizó quinasa Mps-1 recombinante de longitud completa humana marcada con GST de forma N-terminal (adquirida de Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, n° cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa se  
50 utilizó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos PWDPPDADITEILG (extremo C en forma de amida, adquirido de Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo 50 nL de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu$ l de una disolución de MPS-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato de sodio 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 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 una pre-unión de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, la reacción de la quinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de 16,7 de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato de péptido (1,67 µM => 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 de enzima y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 3 µl de una disolución de reactivos de detección HTRF (Hepes 100 mM pH 7,4, BSA al 0,1%, EDTA 40 mM, 140 nM de estreptavidina-XLent [n° 61GSTXLB, razón social Cis Biointernational, Marcoule, Francia ], 1,5 nM de anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio [n° AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

La mezcla resultante se incubó durante 1h 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 por medición de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midió en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "relación normalizada corregida en blanco" (una lectura específica Viewlux, similar a la relación tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en el que la interferencia de blanco y donante de Eu se restan de la señal de 665 nm antes de que se calcule la relación) se tomó como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Los compuestos de ensayo se testaron 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, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón 100 veces conc. mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada una de las concentraciones y se calcularon los valores  $CI_{50}$  mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un software de la firma . Valores  $CI_{50}$  para los compuestos descritos en la sección experimental se dan en la Tabla.

Tabla

Ejemplo	Mps1 $CI_{50}$ [nM]
1-1	178
2-1	Nt
3-1	4250
4-1	16

En la tabla anterior, Nt = no ensayado

#### Ensayo del Punto de Control de Ensamblaje de Huso

El punto de control de ensamblaje de huso asegura la adecuada segregación de los cromosomas durante la mitosis. Tras la entrada en mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo cual se acompaña por la fosforilación de histona H3 en serina 10. La desfosforilación de histona H3 en serina 10 comienza en anafase y termina en la telofase temprana. Por consiguiente, la fosforilación de histona H3 en serina 10 se puede utilizar como un marcador de células en mitosis. Nocodazol es una sustancia desestabilizadora de microtúbulos. Por lo tanto, nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control de ensamblaje del huso. Las células detienen en la mitosis en la transición G2/M y exhiben la histona H3 fosforilada en serina 10. Una inhibición del punto de control de ensamblaje de huso por parte de 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 las células con la fosforilación de la histona H3 en serina 10. Esta disminución se utiliza como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inducir un gran avance mitótico.

Células cultivadas de la línea de células de tumor cervical humano HeLa (ATCC CCL-2) se sembraron a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 µl de Medio de Dulbecco (sin rojo fenol, sin piruvato de sodio , 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 de ternero fetal al 10% (v/v). Después de la incubación durante la noche a 37° C, se añadieron a las células 10 µl/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 µg/ml. Después de 24 h de incubación, las células fueron detenidas en fase G2/M de la progresión del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 µM - 10 µM; la concentración final del disolvente DMSO fue de 0,5% (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37° C en presencia de compuestos de ensayo. después de ello, las células se fijaron en paraformaldehído al 4% (v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4° C durante la noche y luego se permeabilizaron en Triton X™ 100 al 0,1% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se

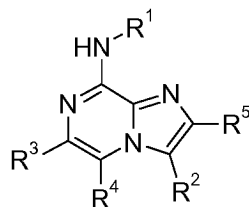
bloquearon en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5% (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron 20 µl/pocillo de disolución de anticuerpo (anti-fosfo histona H3 clon 3H10, FITC; Upstate, N° Cat 16-222; dilución 1:200) a células que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS y 20 µl/pocillo de solución de colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml) se añadieron a las células y las células se incubaron durante 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4° C hasta su análisis. Las imágenes fueron adquiridas con un lector de Análisis de Alto Contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes fueron analizadas con el software de análisis de imágenes MetaXpress™ de Molecular Devices utilizando el módulo de aplicación Ciclo Celular. En este ensayo se midieron tanto etiquetas HOECHST 33342 como Histona H3 fosforiladas en serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se utiliza para contar el número de células. La tinción de la histona H3 fosforilada en serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol, lo que indica una progresión mitótica inapropiada. Los datos del ensayo en bruto se analizaron adicionalmente mediante análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor  $CI_{50}$  para cada uno de los compuestos ensayados.

15 Será evidente para las personas expertas en la técnica que ensayos para otras quinasas Mps se pueden realizar en analogía utilizando los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas MPS-1 y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en que el crecimiento incontrolado de células, la hiperproliferación, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, más particularmente en que las enfermedades de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo los tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

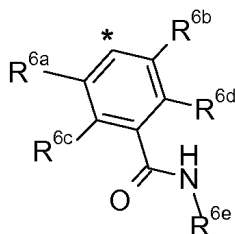


(I)

en la que:

5  $R^1$  representa un resto  $^*CH_2-Z$ , indicando  $^*$  el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^7$ ;

$R^2$  representa un grupo



10 en que  $^*$  indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$

representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $R(R')$ N- alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -OR; y

15  $R^{6e}$  representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

20  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

estando dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril- o -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^8$ ;

$R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo;

25  $R^5$  representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(H)C(=O)R, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)N(H)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)OR, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  $R(R')$ N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R;

30  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R)R'';

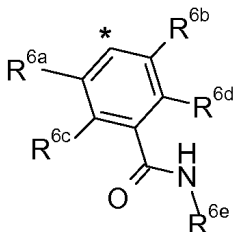
R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

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

R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>;

5 R<sup>2</sup> representa un grupo



en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6d</sup>

10 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N- alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -OR; y

R<sup>6e</sup> representa un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados de: hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

20 estando dicho grupo alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, aril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, heteroaril-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-, aril-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo, heteroaril- o -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>3</sup>;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(H)C(=O)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)N(H)R, -alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)OR, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, R(R')N-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

25 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'';

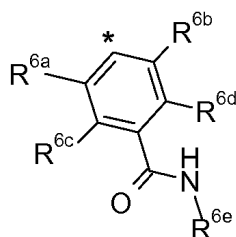
R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

35 R<sup>1</sup> representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> representa un grupo



en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  representan un átomo de hidrógeno; y

5  $R^{6e}$  representa un grupo ciclopropilo;

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo -CN, alquil- $C_1-C_6$ -, aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril-, alquil- $C_1-C_6$ -arilo, alquil- $C_1-C_6$ -heteroarilo, heteroaril-, o un grupo -NH<sub>2</sub>;

10 estando dicho grupo alquil- $C_1-C_6$ -, aril-alquil- $C_1-C_6$ -, heteroaril-alquil- $C_1-C_6$ -, cicloalquil- $C_3-C_6$ -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquenil- $C_4-C_8$ -, aril-, alquil- $C_1-C_6$ -arilo, alquil- $C_1-C_6$ -heteroarilo, heteroaril-, -NH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^8$ ;

$R^4$  es un átomo de hidrógeno;

15  $R^5$  representa un grupo HO-, -NH<sub>2</sub>, alquil- $C_1-C_6$ -, -alquil- $C_1-C_6$ -N(H)C(=O)R, -alquil- $C_1-C_6$ -C(=O)N(H)R, -alquil- $C_1-C_6$ -C(=O)OR, halo-alquil- $C_1-C_6$ -, R(R')N-alquil- $C_1-C_6$ -, HO-alquil- $C_1-C_6$ -, alcoxi- $C_1-C_6$ -alquil- $C_1-C_6$ -, C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR, -N(R)R' o un grupo -N(H)C(=O)N(R)R';

$R^7$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, HO-, alcoxi- $C_1-C_6$ -, alquil- $C_1-C_6$ -, halo-alquil- $C_1-C_6$ -, -N(R)R', -N(H)C(=O)R, -N(R)C(=O)R', -OR u -O(C=O)R;

20  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo -CN, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -N(R)R', -N(H)C(=O)N(R)R', -N(R)C(=O)N(R')R'';

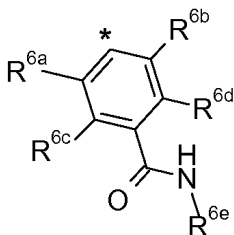
R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil  $C_1-C_6$ ;

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

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

25  $R^1$  representa un resto \*CH<sub>2</sub>-Z, indicando \* el punto de unión con el resto de la molécula, en donde Z es un átomo de hidrógeno, o un alquil- $C_1-C_6$ - que está opcionalmente sustituido, de manera igual o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos  $R^7$ ;

$R^2$  representa un grupo



30 en que \* indica el punto de unión con el resto de la molécula, y en que  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$  representan un átomo de hidrógeno; y

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



R<sup>3</sup> representa un grupo aril-;

estando dicho grupo aril- opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>8</sup>;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

5 R<sup>5</sup> representa un grupo -NH<sub>2</sub>, halo-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, HO-alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -C(=O)N(H)R, -C(=O)N(R)R', -C(=O)OR;

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno;

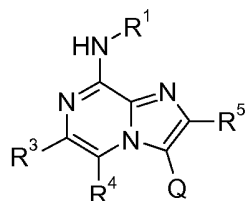
R, R' y R'' son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona del grupo que consiste en:

15 N-ciclopropil-4-[2-(hidroximetil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida,  
N-ciclopropil-4-[2-(fluorometil)-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]benzamida,  
3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de metilo, y  
4-[2-amino-8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida.

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



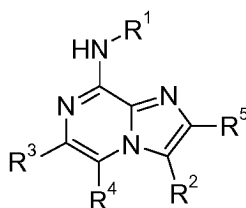
(13)

20 en que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y Q es un grupo adecuado tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, reaccione con un compuesto de fórmula general (13a):



(13a)

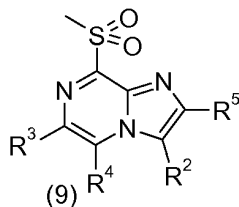
25 en que R<sup>2</sup> es como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y es un grupo funcional adecuado a través del cual el grupo R<sup>2</sup> de dicho compuesto de fórmula general (13a) se puede acoplar al átomo de carbono portador de Q del compuesto de fórmula general (13) arriba mencionado, tal como ácido borónico -B(OH)<sub>2</sub> o un éster borónico -B(Oalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>,  
30 dando con ello un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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.

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

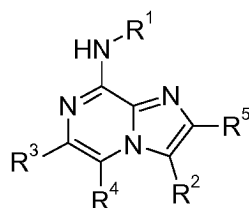


en que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, reaccione con un compuesto de fórmula general (9a):



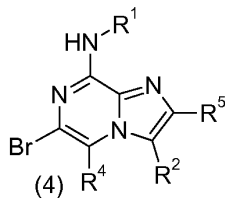
(9a)

en que  $R^1$  es como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, dando con ello un compuesto de fórmula general (I):



15 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 de preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (4):

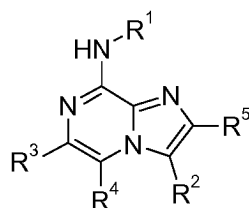


20 en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, reaccione con un compuesto de fórmula general (4a):



(4a)

5 en que R<sup>3</sup> es como se define para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, e Y es un grupo funcional adecuado a través del cual el grupo R<sup>3</sup> de dicho compuesto de fórmula general (4a) se puede acoplar al átomo de carbono portador de Q del compuesto de fórmula general (4) arriba mencionado, tal como ácido borónico -B(OH)<sub>2</sub> o un éster borónico -B(Oalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, dando con ello un compuesto de fórmula general (I):



(I)

10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 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, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

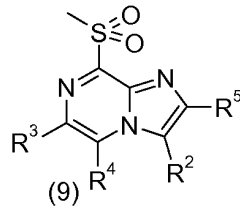
15 10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en que el crecimiento incontrolado de células, la hiperproliferación, la respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada, directa o indirectamente, por la quinasa huso monopolar 1 (Mps-1), más particularmente en que la enfermedad de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo los tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

30 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 de los mismos o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

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 de los mismos o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

35 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en que el crecimiento incontrolado de células, la hiperproliferación, la respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada, directa o indirectamente, por la quinasa huso monopolar 1 (Mps-1), más particularmente en que la enfermedad de crecimiento incontrolado de células, hiperproliferación, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, p. ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo los tumores del cerebro y metástasis del cerebro, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

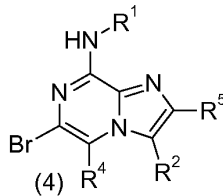
14. Un compuesto de fórmula general (6):



(6)

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

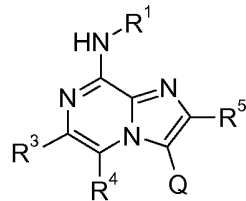
5 15. Un compuesto de fórmula general (4):



(4)

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

10 16. Uso de un compuesto de fórmula general (13)



(13)

en que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5., y Q es un grupo lábil, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, en la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.