

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 419**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2014 PCT/EP2014/051713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2014 E 14701580 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2951175**

54 Título: **Pirazolopirimidinilamino-indazoles sustituidos**

30 Prioridad:

01.02.2013 EP 13153650

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

07.02.2018

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KLAR, ULRICH;
WORTMANN, LARS;
KETTSCHAU, GEORG;
PÜHLER, FLORIAN;
LIENAU, PHILIP y
SÜLZLE, DETLEV**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 419 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

Pirazolopirimidinilamino-indazoles sustituidos

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolopirimidinilamino-indazoles sustituidos de fórmula general I como se describe y se define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, como agente único o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la MKNK1 cinasa (también conocida como la MAP cinasa que interacciona con la cinasa Mnk1) y/o MKNK2 cinasa (también conocida como MAP cinasa que interacciona con la cinasa Mnk2).

Las MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (símbolos génicos: MKNK1 y MKNK2) por corte y empalme alternativo. Las formas b carecen de dominio de unión a MAP cinasa situado en el término C. Los dominios catalíticos de las MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) en el subdominio VII, que es normalmente DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteínas cinasas y se ha señalado que altera la unión ATP [Jauch y col., Structure 13, 1559-1568, 2005 y Jauch y col., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a se une y es activada por ERK y p38 MAP cinasas, pero no por JNK1. MKNK2a se une y es activada solamente por ERK. MKNK1 b tiene una baja actividad en todas las condiciones y MKNK2b tiene una actividad basal independiente de ERK o p38 MAP cinasa. [Buxade M y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008]

Se ha demostrado que las MKNK fosforilan el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E), proteína de unión a ARN nuclear heterogéneo A1 (hnRNP A1), factor de empalme asociado a proteína de unión al tracto de polipirimidina (PSF), fosfolipasa citoplásmica A2 (cPLA2) y Sprouty 2 (hSPRY2) [Buxade M y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008].

eIF4E es un oncogén que se amplifica en muchos cánceres y que es fosforilado exclusivamente por proteínas MKNK, tal como se ha demostrado en estudios con ratones KO [Konicek y col., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda y col., Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E tiene un papel central al permitir la traducción de ARNm celulares. eIF4E se une a la caperuza 7-metilguanosina en el extremo 5' de ARNm celulares y los entrega al ribosoma como parte del complejo eIF4F, que contiene también eIF4G y eIF4A. Aunque todos los ARNm protegidos con caperuza requieren eIF4E para traducción, hay un grupo de ARNm que es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para traducción. Estos llamados "ARNm débiles" se traducen normalmente con menos eficacia debido a su región 5'UTR larga y compleja y codifican proteínas que desempeñan importantes papeles en todos los aspectos de la malignidad incluyendo VEGF, FGF-2, c-Myc, ciclina D1, survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9, heparanasa, etc. La expresión y función de eIF4E es elevada en múltiples cánceres humanos y está directamente relacionada con la progresión de la enfermedad. [Konicek y col., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 y MKNK2 son las únicas cinasas que fosforilan eIF4E en Ser209. Las tasas de traducción globales no resultan afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha señalado que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación de polisoma (es decir ribosoma múltiple en un solo ARNm) que en última instancia permite una traducción más eficiente de "ARNm débiles" [Buxade M y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008]. Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por proteínas MKNK podría facilitar la liberación de eIF4E desde la caperuza 5' de manera que el complejo 48S se pueda mover a lo largo del "ARNm débil" para localizar el codón de arranque [Blagden SP y Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. En consecuencia, una mayor fosforilación de eIF4E predice un mal pronóstico en los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas [Yoshizawa y col., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Otros datos apuntan al papel funcional de MKNK1 en carcinogénesis, ya que la sobreexpresión de MKNK1 constitutivamente activa, pero no de MKNK1 de cinasa-muerta, en fibroblastos de embrión de ratón acelera la formación de tumor [Chrestensen C. A. y col., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]. Además, existe una correlación entre una mayor fosforilación y actividad de las proteínas MKNK y la sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama [Chrestensen, C. A. y col., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]. La MKNK1 constitutivamente activa, pero no de cinasa muerta, también aceleró el crecimiento de tumor en un modelo en el que se utilizaron células madre hematopoyéticas transgénicas *E μ -Myc* para producir tumores en ratones. Se consiguieron resultados comparables cuando se analizó un eIF4E que portaba una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. En cambio, una forma no fosforilable de eIF4E atenuó el crecimiento de tumor [Wendel HG, y col., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor de MKNK selectivo que bloquea la fosforilación de eIF4E induce apoptosis y suprime la proliferación y el crecimiento en agar blando de células cancerosas *in vitro*. Este inhibidor también suprime el brote de metástasis pulmonar de melanoma B16 experimental y el crecimiento de xenoinjerto tumoral de carcinoma de colon HCT116 sin afectar al peso corporal [Konicek y col., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]. La selección de una cohorte de pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas mediante inmunohistoquímica demostró que la fosforilación de eIF4E se correlaciona con el

grado de enfermedad, la aparición temprana de la enfermedad y el peor pronóstico. Además, se ha sugerido basándose en los hallazgos preclínicos *in vitro* que la vía MNK/eIF4E representa una vía de escape utilizada por las células de adenocarcinoma ductal del páncreas para resistir a tratamientos quimioterapéuticos (por ejemplo, Gemcitabine) [Adesso L, y col., Oncogene. 16 de julio de 2012]. Además, se observó que la rapamicina activa la actividad de la MKNK1 cinasa en líneas celulares de mieloma múltiple y en muestras primarias mediante un mecanismo dependiente de MKNK. La inhibición farmacológica de la actividad MKNK o el silenciamiento genético de MKNK1 evitó un aumento inducido por rapalog de la actividad IRES c-myc. Aunque la rapamicina, usada sola, tuvo un pequeño efecto en la expresión de la proteína myc, cuando se combinó con un inhibidor de MKNK, la expresión de la proteína myc se anuló. Estos datos proporcionan una base teórica para dirigir de manera terapéutica las MKNK cinasas para un tratamiento combinado con inhibidores mTOR [Shi Y y col., Oncogene. 27 de febrero de 2012]. En resumen, la fosforilación de eIF4E a través de la actividad de la proteína MKNK puede promover la proliferación y supervivencia celular y es crucial para la transformación maligna. La inhibición de la actividad de MKNK puede proporcionar un enfoque terapéutico contra el cáncer tratable.

Los documentos WO 2006/136402 A1 y WO 2007/059905 A2 (Develogen AG) desvelan tienopirimidin-4-aminas y su uso para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden verse influidas por la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y/o Mnk2.

Los documentos WO 2010/023181 A1, WO 2011/104334 A1, WO 2011/104337 A1, WO 2011/104338 A1 y WO 2011/104340 A1 (Boehringer Ingelheim) se refieren a tienopirimidin-4-aminas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden verse influidas por la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y/o Mnk2.

El documento WO 1996/040142 A1 desvela derivados de pirimidina heterocíclicos fusionados en anillo como inhibidores de la familia erbB de proteínas tirosina cinasas oncogénicas y protooncogénicas tales como el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*). La fórmula general I abarca de manera general pirazolopirimidinilamino-indazoles. Sin embargo, los compuestos específicos desvelados en el documento WO 1996/040142 A1 son pirrolopirimidinas, triazolopirimidinas, piridopirimidinas, piridopirimidinas y purinas, pero no pirazolopirimidinas.

El documento WO 2004/065392 A1 desvela piridinas y pirimidinas condensadas y su uso como ligandos del receptor ALK-5. La fórmula general I abarca de manera general pirazolopirimidinilamino-indazoles. Sin embargo, el documento WO 2004/065392 A1 no desvela de manera específica ninguna pirazolopirimidina.

La solicitud de patente US-A1-2010 105708 desvela compuestos de pirrolopirimidina de la fórmula general (1) y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de pirrolopirimidina. Además, el documento US-A1-2010 105708 se refiere al uso de los compuestos de pirrolopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que se pueden ver influidas por la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes de las mismas.

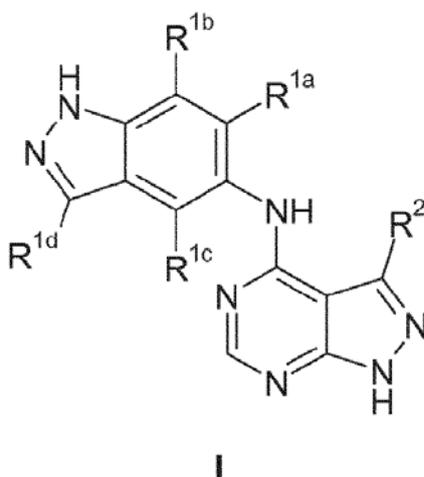
Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no describe los compuestos de pirazolo-pirimidin-4-amina de fórmula general (I) de la presente invención, como se define en el presente documento, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo, como se describe y se define en el presente documento, y según se denomina en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

Actualmente se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que los mencionados compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que dichos compuestos de la presente invención inhiben MKNK1 cinasa y se pueden usar, por lo tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK1 cinasa, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Sumario de la invención

La presente invención incluye compuestos de fórmula general I:



en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;

5 R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;

R^{1d} representa un átomo de hidrógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo o piridilo donde dicho grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴;

R⁴ representa un grupo seleccionado entre:

10 halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -N^{R^{5a}}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-N^{R^{5a}}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};

15 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

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

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

25 Descripción detallada de la invención

Los términos que se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" se entiende que se refiere a átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo.

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

40 La expresión "alquilenos C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo bivalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, *n*-pentileno, 2-metilbutileno, *n*-hexileno, 3-metilpentileno o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo es lineal y tiene 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono ("alquilenos C₂-C₅"), por ejemplo un grupo etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, *n*-pentileno, más particularmente 3 o 4 átomos de carbono ("alquilenos C₃-C₄"), por ejemplo un

grupo *n*-propileno o *n*-butileno.

La expresión "haloalquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

La expresión "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-(alquilo C₁-C₆), en la que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, iso-propoxi, *n*-butoxi, iso-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos.

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

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

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

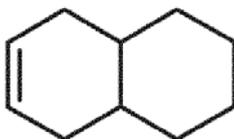
La expresión "alqueno C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), entendiéndose que en caso de que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse o conjugarse los unos con los otros. 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, *iso*-propenilo, 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, (*Z*)-3-etilbut-1-enilo, (*Z*)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (*E*)-1-etilbut-1-enilo, (*Z*)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (*E*)-2-propilprop-1-enilo, (*Z*)-2-propilprop-1-enilo, (*E*)-1-propilprop-1-enilo, (*Z*)-1-propilprop-1-enilo, (*E*)-2-isopropilprop-1-enilo, (*Z*)-2-isopropilprop-1-enilo, (*E*)-1-isopropilprop-1-enilo, (*Z*)-1-isopropilprop-1-enilo, (*E*)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (*Z*)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

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

La expresión "cicloalquilo C₃-C₁₀" debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un ciclopropilo, un ciclobutilo, un ciclopentilo, un ciclohexilo, un cicloheptilo, un ciclooctilo, un ciclonoilo o un ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo de perhidropentalenileno o decalina. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆").

La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo C₃-C₆) en el que el "cicloalquilo C₃-C₆" es como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi.

La expresión "cicloalqueno C₄-C₁₀" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, no aromático, que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en los que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (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 azetidino, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepanilo, por ejemplo.

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

La expresión "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, insaturado, no aromático, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en los que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula a través de uno de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Son ejemplos de dicho heterocicloalqueno, por ejemplo, los grupos 4H-piranilo, 2H-piranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo.

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

El término "heteroarilo" se entiende que significa preferentemente un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo, que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc. y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo,

benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc. y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepínilo, etc.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₆, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más particularmente C₁-C₂.

De manera análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquénilo C₂-C₆" y "alquínilo C₂-C₆", debe entenderse que significa un grupo alquénilo o un grupo alquínilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₂-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de unión. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-*terc*-butil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" es un grupo protector unido a un átomo de nitrógeno en los intermedios utilizados para la preparación de compuestos de fórmula general I. Dichos grupos se introducen, por ejemplo, por modificación química del grupo amino respectivo para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores para grupos amino se describen, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999; más específicamente, dichos grupos pueden seleccionarse de grupos sulfonilo sustituidos, tales como un grupo metanosulfonil-, *p*-toluenosulfonil-, fenilsulfonil- o *terc*-butiloxycarbonil, o un grupo acilo, tal como un benzoílo o acetilo, o un grupo basado en carbamato, tal como *terc*-butoxicarbonil (Boc), o pueden incluir sílice, como por ejemplo en 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general de la presente invención, se entiende que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, aún más particularmente uno o dos".

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normal o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro,

bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, tal como por los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tales como un grupo asimétrico sulfóxido o sulfoximina, de estructura:



por ejemplo, en la que * indica átomos a los que puede unirse el resto de la molécula.

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

Son compuestos preferidos aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También están incluidos dentro del ámbito de la presente invención los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales puede realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

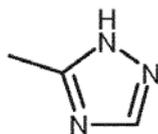
Pueden obtenerse estereoisómeros puros mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos apropiados ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Daicel fabrica columnas de HPLC quiral adecuadas, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables de manera habitual. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, son también útiles. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo por síntesis quiral, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

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

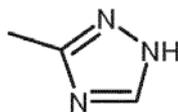
La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros *R* o *S* o

isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

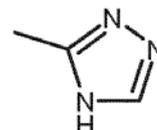
- 5 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla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



Tautómero 1H



Tautómero 2H



Tautómero 4H.

10

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

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

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

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

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

- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido 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, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, niconítico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, ácido succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerosulfónico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

- 45 Adicionalmente, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, 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, dicitlohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol, o con una sal de amonio cuaternaria, tal como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(n-propil)amonio, tetra (n-butil)amonio, o N-bencil-N,N,N-trimetilamonio.

50

Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de una serie de procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

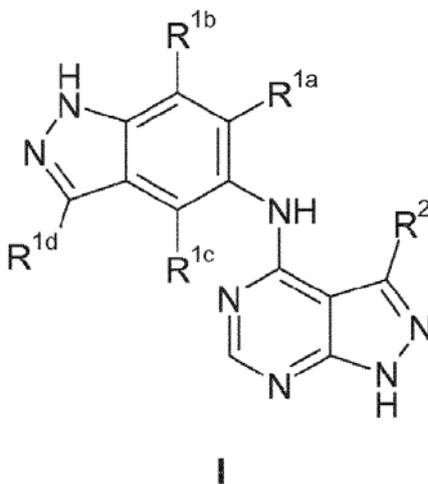
La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxí, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo de un ser humano o animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular bencil ésteres, alcoximetil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo metoximetilo, alcanoiloximetil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, cicloalcoxi C₃-C₈-carboniloxi-alquil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxi-etilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y alcocarboniloxi-etil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxi-etilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

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

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, 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 proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye los compuestos de fórmula general I:



en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;

R^{1d} representa un átomo de hidrógeno;

R² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo o piridilo donde dicho grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴;

R⁴ representa un grupo seleccionado entre:

halo-, hidroxí-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;
 R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

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

5 En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenal C₂-C₆-, alquínal C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxialquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆- o haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-.

10 En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquínal C₂-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxialquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquínal C₂-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxialquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.

15 En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquínal C₂-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o haloalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R⁴ representa halo-, alquil C₁-C₃-, trifluorometil-, alcoxi C₁-C₃- o trifluorometoxi-.

En otra realización preferida, R⁴ representa fluoro-, cloro-, bromo-, metil- o metoxi-.

20 En otra realización preferida, R⁴ representa fluoro-.

En otra realización preferida, R⁴ representa alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R⁴ representa hidroxil-.

25 En otra realización preferida, R⁴ representa R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(O)(NR^{5a})R^{5b}.

En otra realización preferida, R⁴ representa R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -O-C(=O)-R⁵ o -C(=O)-O-R⁵.

En otra realización preferida, R⁴ representa -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b} o -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}.

En otra realización preferida, R⁴ representa R⁵-S-, R⁵-S(=O)- o R⁵-S(=O)₂-.

30 En otra realización preferida, R⁴ representa -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(O)(R^{5a})R^{5b}.

En otra realización preferida, R⁴ representa R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -C(=O)-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -NR^{5a}R^{5b} o -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}.

En otra realización preferida, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferida, R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

35 En otra realización preferida, R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferida, R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferida, R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida, R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.

40 En otra realización preferida, R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

En otra realización preferida,

R^{5a} y R^{5b}, o
 R^{5a} y R^{5c}, o
 R^{5b} y R^{5c}

45 juntos forman un grupo alqueno C₂-C₆, en el que un metileno se reemplaza opcionalmente con -O-, -C(=O)-, -NH-

-N(alquil C₁-C₄)-.

En otra realización preferida, R^{5a} y R^{5b} juntos forman un grupo alquileo C₃-C₄.

En otra realización preferida, R^{5a} y R^{5c} juntos forman un grupo alquileo C₃-C₄.

En otra realización preferida, R^{5b} y R^{5c} juntos forman un grupo alquileo C₃-C₄.

- 5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

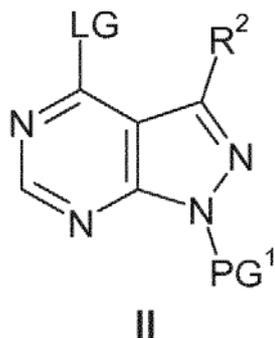
Debe apreciarse que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

- 10 Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general I, anteriormente citados.

Aún más particularmente, la presente invención incluye compuestos de fórmula general I que se desvelan en la sección de Ejemplos de este escrito, más adelante.

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

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general I, citada anteriormente, procedimiento en el que un compuesto intermedio de fórmula general II:



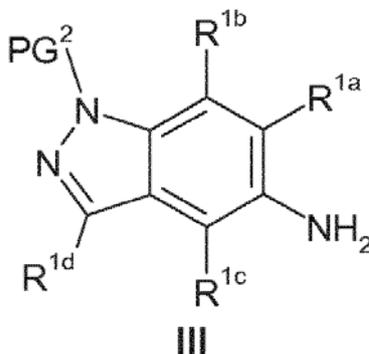
- 20 en la que

R² es como se ha definido para los compuestos de fórmula general I, citadas anteriormente;

LG representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi; y

- 25 PG¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo metanosulfonil-, *p*-toluenosulfonil-, fenilsulfonil-, *tert*-butiloxicarbonil- o acil-;

se deja reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general III:

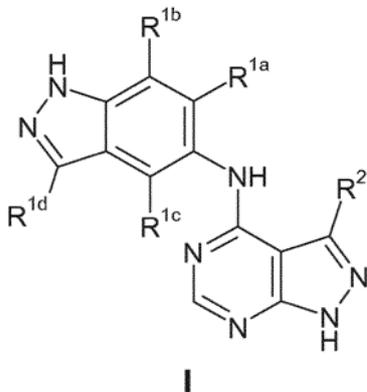


en la que

- 30 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} son como se han definido para los compuestos de fórmula general I, citadas anteriormente; y

PG² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo metanosulfonil-, *p*-toluenosulfonil-, fenilsulfonil-, *tert*-butiloxicarbonil- o acil-;

proporcionando de este modo, donde se requiera después de la escisión de los grupos protectores PG¹ y/o PG², un compuesto de fórmula general I:



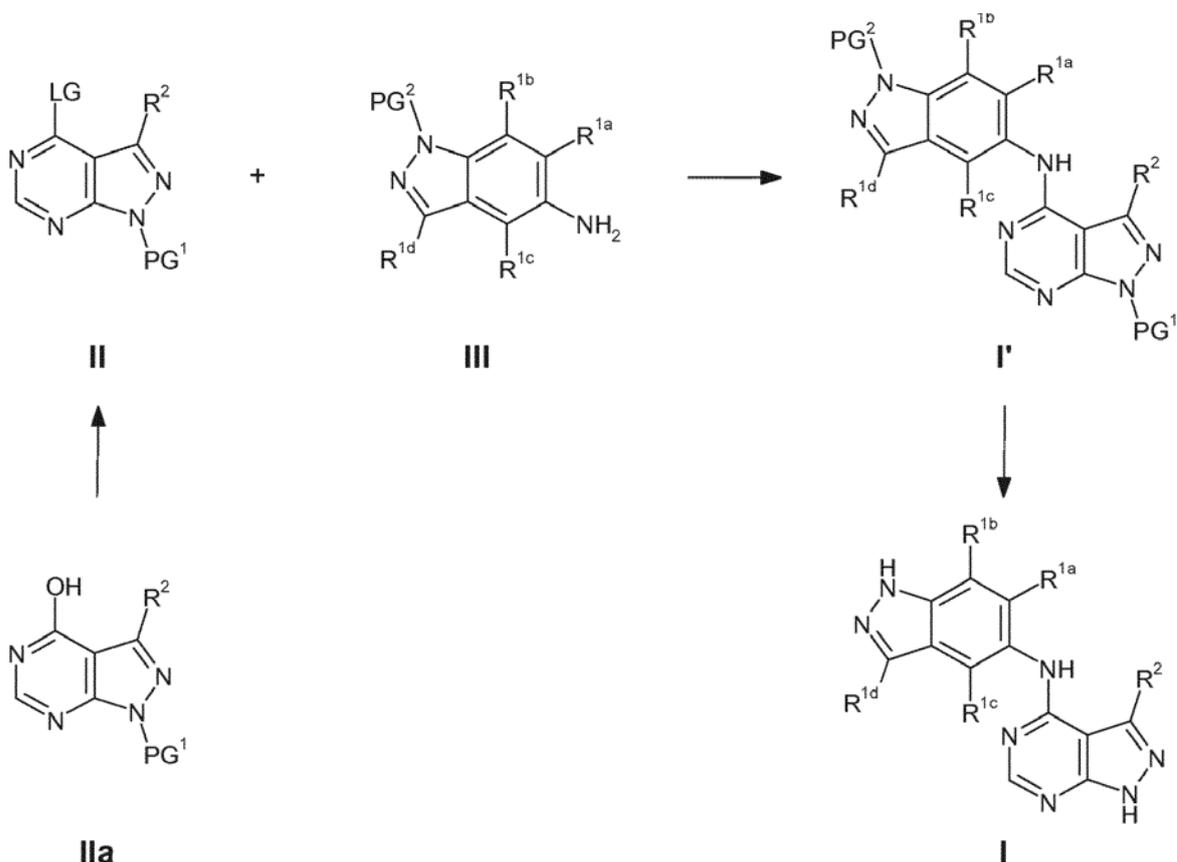
5

Síntesis de compuestos de fórmula general I de la presente invención

Los compuestos de fórmula general I', II, IIa y III en las que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R² tienen el significado dado para la fórmula general I, citada anteriormente, LG representa un grupo saliente y PG¹ y PG² representan un grupo protector PG o un átomo de hidrógeno, pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos representados en el Esquema 1.

10

Esquema 1



El esquema 1 ilustra una ruta que permite variaciones y modificaciones en R² en diferentes etapas de la síntesis. Sin embargo, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común de un experto en la técnica de síntesis orgánica. El orden de las transformaciones ilustradas en el esquema no pretende, por lo tanto, ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R² puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas.

15

Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores (PG) como, por ejemplo, PG¹ y/o PG², escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para un experto en la técnica.

5 Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos para un experto en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin que se realice tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción de "una etapa", como es bien sabido por un experto en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula II, IIa o III pueden estar disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula II en los que LG representa un grupo saliente como, por ejemplo, un átomo de halógeno como, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo pueden estar disponibles en el comercio o pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula IIa haciendo reaccionar el alcohol con un agente de halogenación como, por ejemplo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo con o sin un disolvente inerte adicional como, por ejemplo, tolueno a temperaturas en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

20 Los compuestos de fórmula II en los que LG representa un grupo saliente como, por ejemplo, un alquilsulfonato como, por ejemplo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato o 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato o un arilsulfonato como, por ejemplo, bencenosulfonato o 4-metilbencenosulfonato se obtienen a partir de compuestos de fórmula IIa haciendo reaccionar el alcohol con un haluro de alquilsulfonilo adecuado como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de trifluorometanosulfonilo o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo o haciendo reaccionar el alcohol con un haluro de arilsulfonilo adecuado como, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en un disolvente inerte como, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno o diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, trietilamina o piridina o N,N-dimetilpiridin-4-amina a temperaturas que varían desde -40 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

25 Los compuestos de fórmula I' o I pueden sintetizarse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula II con un compuesto de general formula III con R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, como se define para la fórmula general I. El 5-amino-1H-indazol III opcionalmente sustituido reemplaza a LG en los compuestos de fórmula general II para formar aminas de fórmula general I' o I.

30 Los compuestos de fórmula general II pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula III en las que PG representa un grupo protector o un átomo de hidrógeno opcionalmente en presencia de un ácido como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte como, por ejemplo, etanol o 1,4-dioxano a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, para dar compuestos de fórmula general I' o I.

35 Los compuestos de fórmula general I' o I pueden construirse también por reacciones de acoplamiento de tipo Ullmann en presencia de catalizadores adecuados, tal como, por ejemplo, catalizadores basados en cobre tal como diacetato de cobre (II) o cloruro de cobre (I) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio partiendo de compuestos de fórmula general II. Opcionalmente, pueden añadirse ligandos adecuados tales como N,N-dimetilglicina o hidrogenopirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo. La reacción puede realizarse a temperaturas que varían desde -40 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo. De modo similar, pueden utilizarse reacciones de aminación catalizadas por paladio para formar compuestos de fórmula general I' o I a partir de compuestos de fórmulas II y III; para una revisión contemporánea de dichas aminaciones véase, por ejemplo, David S. Surry y Stephen L Buchwald, *Chem. Sci.* 2011, 2, 27, y las referencias citadas allí.

45 Los compuestos de fórmula general I, I', II, IIa y III en las que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y/o R² representan un átomo de halógeno tal como, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, pueden modificarse además mediante reacciones de acoplamiento tales como, por ejemplo, reacciones de acoplamiento tipo Ullmann, Negishi, Suzuki o Sonogashira.

50 Dichas reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de catalizadores adecuados, tal como, por ejemplo, catalizadores basados en cobre o paladio como, por ejemplo, diacetato de cobre (II), cloruro de cobre (I), acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) y, opcionalmente, aditivos adecuados tales como, por ejemplo, fosfinas tales como, por ejemplo, P(oTol)₃ o trifenilfosfina, y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, 2-metilpropan-2-olato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato de potasio tribásico en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

55 Pueden encontrarse ejemplos de dichas reacciones de acoplamiento 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.

Los compuestos de fórmula general **I**, **I'**, **II**, **IIa** y **III** en las que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} o R^2 representan un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, también pueden modificarse adicionalmente mediante reacciones de sustitución. Dichos átomos de halógeno en R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y/o R^2 pueden sustituirse por nucleófilos tales como aminas primarias o secundarias, alcóxidos, tiolatos o grupos portadores de aniones de carbono para añadir aminas secundarias o terciarias, éteres, tioéteres o grupos unidos a carbono. Las reacciones se realizan en disolventes inertes como tetrahidrofurano.

Además, los restos en los compuestos de fórmulas **I**, **I'**, **II**, **IIa** y **III** pueden modificarse opcionalmente usando, por ejemplo, reacciones y condiciones de oxidación, reducción, sustitución o eliminación que son bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los tioéteres pueden oxidarse usando reactivos de oxidación como ácido 3-clorobencenocarboperoxiico, oxone o dimetildioxirano en disolventes inertes como diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la relación estequiométrica del reactivo de oxidación con respecto a los compuestos anteriormente mencionados, se obtendrán sulfóxidos o sulfonas o mezclas de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula **I** de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal tal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica. De manera análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula **I** de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica.

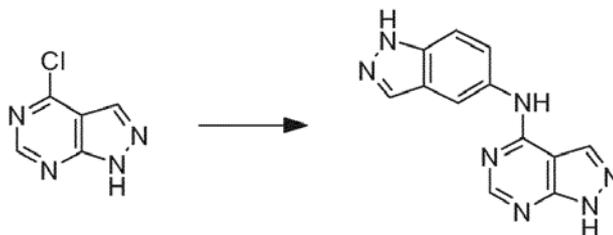
Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención puede requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y puede haber diversos medios de purificación del mismo compuesto. En algunos casos, no se necesita purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos preenvasados de gel de sílice, por ejemplo de Separtis tal como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH_2 junto con un sistema de cromatografía adecuado tal como un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o de diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas por electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa precargada adecuada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

Ejemplos

La denominación química de los ejemplos e intermedios se realizó usando el programa informático ACD de ACD/LABS (Name Batch versión 12.01.)

Ejemplo 1

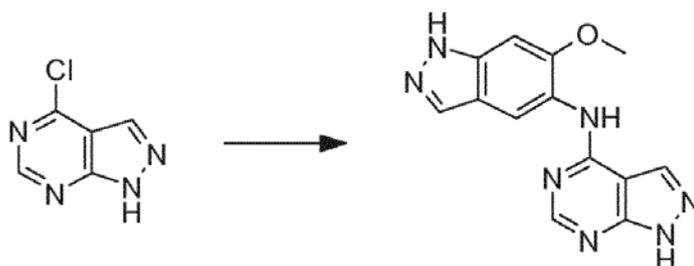
***N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**



Una mezcla que comprendía 250 mg (1,57 mmol) de 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º de CAS: 5399-92-8), 292 mg de 1*H*-indazol-5-amina, 10,9 ml de etanol y 78 μ l de ácido clorhídrico (4 M en dioxano) se hizo reaccionar a 150 °C con radiación con microondas durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua, se neutralizó y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 368 mg (92 %) del compuesto del título. 1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 7,53 (1H), 7,58 (1H), 7,87-8,21 (1H), 8,05 (1H), 8,24 (1H), 8,32 (1H), 9,95 (1H), 13,01 (1H), 13,52 (1H) ppm.

Ejemplo 2:

***N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

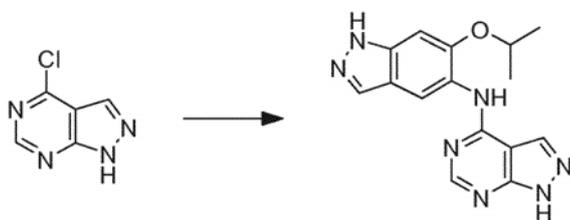


200 mg (1,29 mmol) de 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º de CAS: 5399-92-8) se transformaron de manera análoga a la del ejemplo 1 utilizando 6-metoxi-1*H*-indazol-5-amina (n.º de CAS: 749223-61-8) para dar, tras el tratamiento y la purificación, 140 mg (39 %) del compuesto del título.

5 ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ= 3,78 (3H), 7,06 (1H), 7,58 (1H), 7,87 (1H), 7,95 (1H), 8,18 (1H), 9,40 (1H), 12,90 (1H), 13,40 (1H) ppm.

Ejemplo 3:

N-[6-(propan-2-iloxi)-1*H*-indazol-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

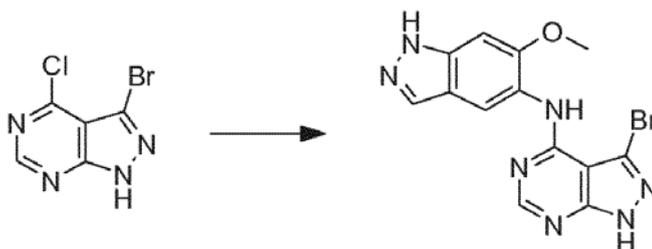


10 Se transformaron 60 mg (388 μmol) de 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º de CAS: 5399-92-8) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-amina (véase por ejemplo el Ejemplo 69b en WO2013/174744) para dar, tras el tratamiento y la purificación, 95,2 mg (67 %) del compuesto del título aislado en forma de clorhidrato.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ= 1,12 (6H), 4,64 (1H), 7,16 (1H), 7,84 (1H), 8,03 (1H), 8,35 (1H), 11,45 (1H), 13,02 (1H) ppm.

15 Ejemplo 4:

3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

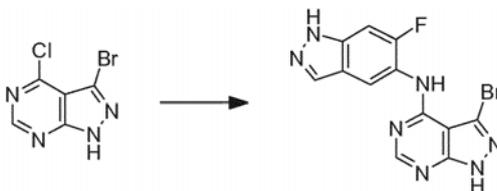


20 Se transformaron 450 mg (1,93 mmol) de 3-bromo-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º de CAS: 90914-41-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-metoxi-1*H*-indazol-5-amina para dar, tras el tratamiento y la purificación, 365 mg (50 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ= 4,01 (3H), 7,09 (1H), 8,00 (1H), 8,49 (1H), 8,81 (1H), 8,95 (1H), 12,85 (1H), 14,05 (1H) ppm.

Ejemplo 5:

3-bromo-*N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



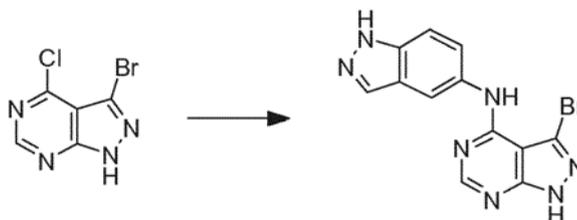
25 Se transformaron 450 mg (1,93 mmol) de 3-bromo-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º de CAS: 90914-41-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-fluoro-1*H*-indazol-5-amina (n.º de CAS: 709046-14-0) para dar, tras el

tratamiento y la purificación, 301 mg (43%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,46 (1H), 8,10 (1H), 8,25 (1H), 8,29 (1H), 8,60 (1H), 13,14 (1H), 14,01 (1H) ppm.

Ejemplo 6:

3-bromo-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

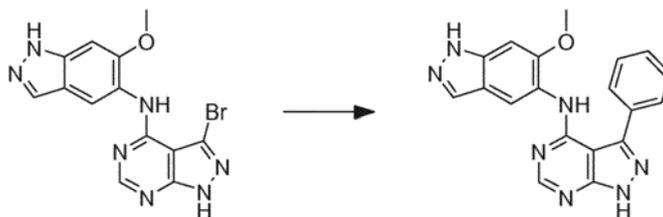


5

Se transformaron 450 mg (1,93 mmol) de 3-bromo-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º CAS: 90914-41-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 1*H*-indazol-5-amina para dar, tras el tratamiento y la purificación, 247 mg (37 %) del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,49-7,55 (2H), 8,05 (1H), 8,08 (1H), 8,30 (1H), 8,58 (1H), 13,04 (1H), 13,95 (1H) ppm.

10 Ejemplo 7:

N-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

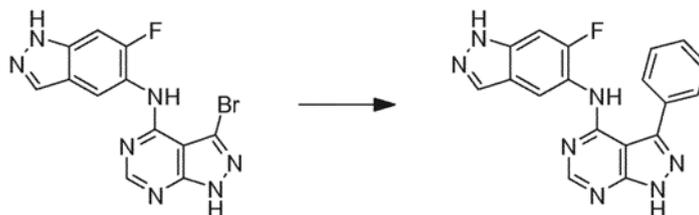


15

Una mezcla que comprendía 88 mg (244 μmol) de 3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 4), 4,0 ml de dioxano, 149 mg de ácido fenilborónico, 28,2 mg de tetraquis trifenilfosfina-paladio y 610 μl de carbonato sódico (solución acuosa 2 M) se calentó a 150 °C con radiación con microondas durante 1,5 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía para dar 13,7 mg (15 %) del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 3,67 (3H), 6,96 (1H), 7,57-7,68 (3H), 7,69-7,77 (2H), 7,97 (1H), 8,02 (1H), 8,54 (1H), 9,10 (1H), 12,78 (1H), 13,81 (1H) ppm.

Ejemplo 8:

20 *N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



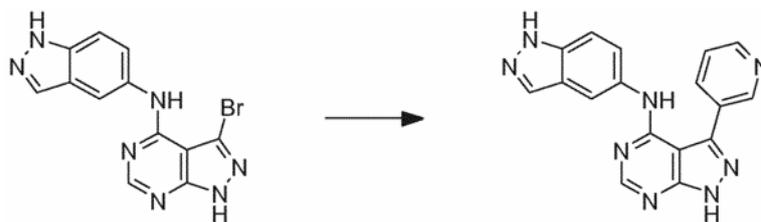
25

Se transformaron 77 mg (221 μmol) de 3-bromo-*N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 5) de manera análoga a la del ejemplo 7 para dar, tras el tratamiento y la purificación, 33,3 mg (41 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,39 (1H), 7,48 (1H), 7,55 (2H), 7,77 (2H), 7,95 (1H), 8,07 (1H), 8,41 (1H), 8,49 (1H), 13,08 (1H), 13,87 (1H) ppm.

Ejemplo 9:

N-(1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

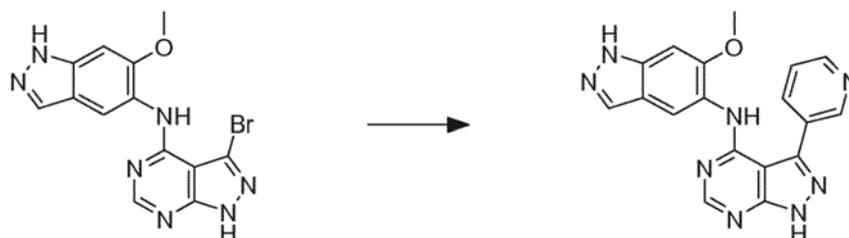


Se transformaron 59 mg (179 μ mol) de 3-bromo-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 6) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-3-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 29,3 mg (45 %) del compuesto del título.

- 5 1 H-RMN (DMSO-*d*₆): δ = 7,41 (1H), 7,45-7,55 (2H), 7,97 (1H), 8,02 (1H), 8,12 (1H), 8,38 (1H), 8,61 (1H), 8,68 (1H), 8,93 (1H), 13,00 (1H), 13,91 (1H) ppm.

Ejemplo 10:

N-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

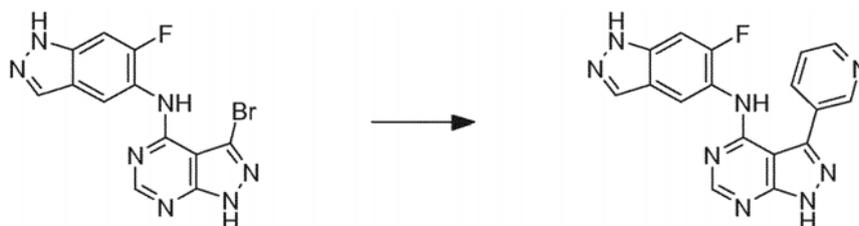


- 10 Se transformaron 88 mg (244 μ mol) de 3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 4) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-3-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 17,0 mg (18 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO-*d*₆): δ = 3,75 (3H), 7,00 (1H), 7,69 (1H), 7,99 (2H), 8,20 (1H), 8,57 (1H), 8,82 (1H), 8,98 (1H), 9,04 (1H), 12,84 (1H), 14,06 (1H) ppm.

- 15 **Ejemplo 11:**

N-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

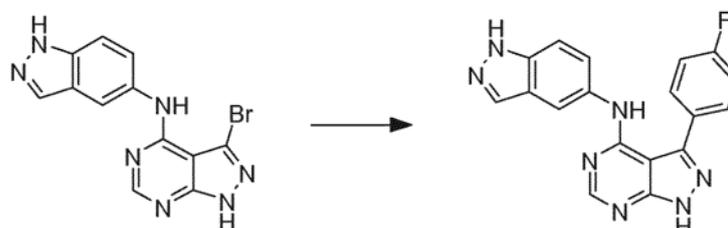


Se transformaron 77 mg (221 μ mol) de 3-bromo-*N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 5) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-3-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 17,8 mg (22 %) del compuesto del título.

- 20 1 H-RMN (DMSO-*d*₆): δ = 7,41 (1H), 7,53 (1H), 8,08 (1H), 8,10 (1H), 8,14 (1H), 8,37 (1H), 8,47 (1H), 8,64 (1H), 8,94 (1H), 13,10 (1H), 13,98 (1H) ppm.

Ejemplo 12:

3-(4-fluorofenil)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



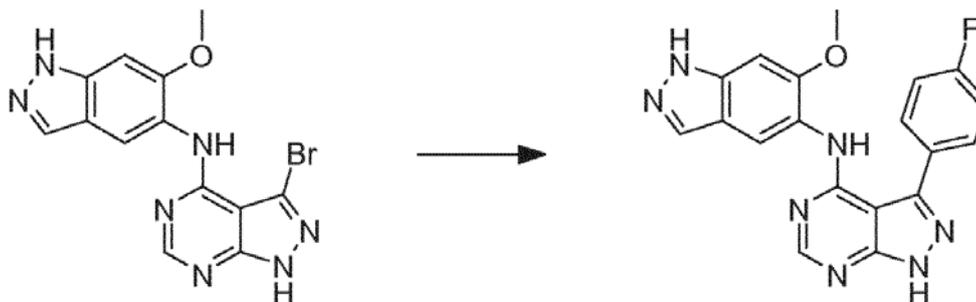
- 25 Se transformaron 59 mg (179 μ mol) 3-bromo-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de

acuerdo con el ejemplo 6) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 27,7 mg (43 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,36 (2H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,80 (2H), 7,99-8,09 (2H), 8,29 (1H), 8,37 (1H), 12,99 (1H), 13,78 (1H) ppm.

5 **Ejemplo 13:**

3-(4-fluorofenil)-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

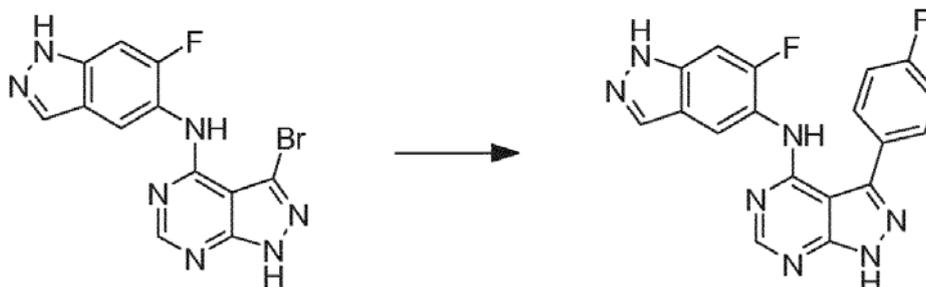


Se transformaron 89 mg (247 μmol) de 3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 4) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 36,6 mg (37 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 3,72 (3H), 7,00 (1H), 7,50 (2H), 7,80 (2H), 7,95 (1H), 7,99 (1H), 8,56 (1H), 9,09 (1H), 12,81 (1H), 13,86 (1H) ppm.

Ejemplo 14:

***N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

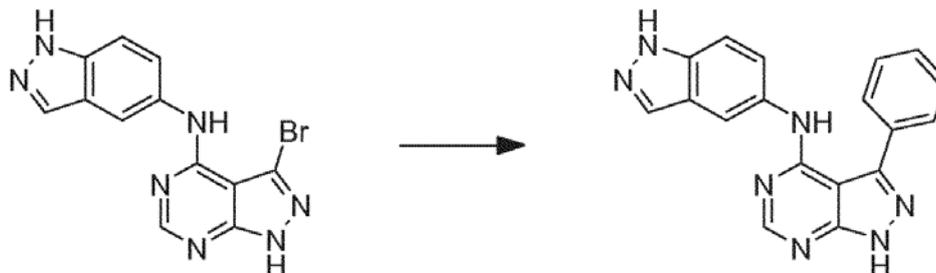


15 Se transformaron 60 mg (172 μmol) de 3-bromo-*N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 5) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 34,8 mg (53 %) del compuesto del título.

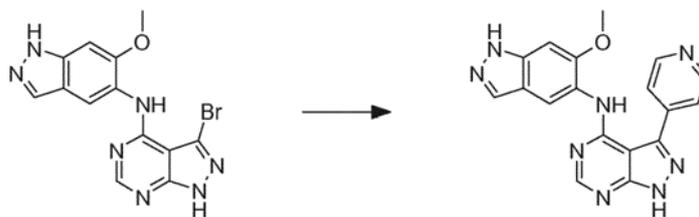
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,34-7,46 (3H), 7,81 (2H), 8,08 (2H), 8,35 (1H), 8,39 (1H), 13,10 (1H), 13,80 (1H) ppm.

20 **Ejemplo 15:**

***N*-(1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**



25 Se transformaron 59 mg (179 μmol) de 3-bromo-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 6) de manera análoga a la del ejemplo 7 para dar, tras el tratamiento y la purificación, 11,1 mg (18 %) del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 7,37 (1H), 7,46-7,51 (2H), 7,57 (2H), 7,80 (2H), 8,03 (1H), 8,09 (1H), 8,12 (1H), 8,39 (1H), 13,04 (1H), 13,83 (1H) ppm.

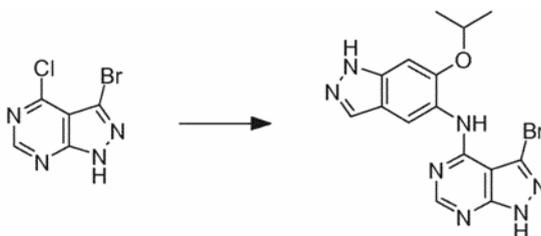
Ejemplo 16:***N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

- 5 Se transformaron 88 mg (244 μmol) de 3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (preparada de acuerdo con el ejemplo 4) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 3,2 mg (3%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 3,75 (3H), 7,02 (1H), 7,80 (2H), 8,00 (1H), 8,04 (1H), 8,57 (1H), 8,84 (2H), 9,04 (1H), 12,86 (1H), 14,03 (1H) ppm.

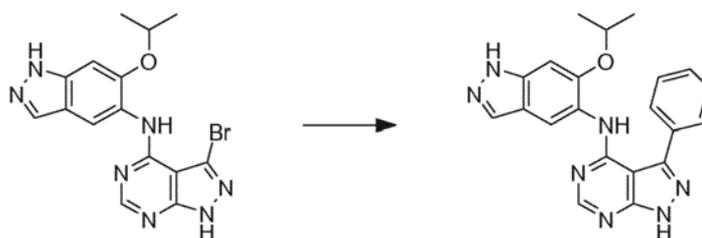
Ejemplo 17:

- 10 **3-bromo-*N*-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**



- 15 Se transformaron 300 mg (1,29 mmol) de 3-bromo-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (n.º CAS. 90914-41-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-amina para dar, tras el tratamiento y la purificación, 259 mg (52 %) del compuesto del título en forma de sal a partir del ácido clorhídrico.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de base libre: δ = 1,42 (6H), 4,89 (1H), 7,15 (1H), 8,01 (1H), 8,51 (1H), 8,78 (1H), 9,10 (1H), 12,82 (1H) ppm.

Ejemplo 18:***N*-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

- 20 Se transformaron 50 mg (118 μmol) de 3-bromo-4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo 17) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido fenilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 18,6 mg (40 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,94 (6H), 4,56 (1H), 7,00 (1H), 7,54-7,65 (3H), 7,71-7,79 (2H), 7,90 (1H), 8,00 (1H), 8,52 (1H), 8,93 (1H), 12,73 (1H), 13,90 (1H) ppm.

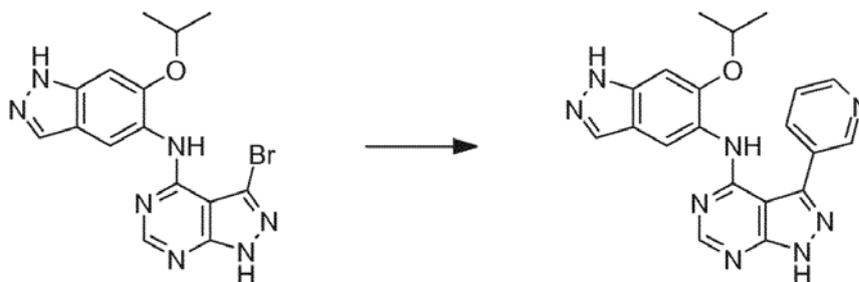
Ejemplo 19:**3-(4-fluorofenil)-*N*-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina**

Se transformaron 50 mg (118 μ mol) de 3-bromo-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo 17) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 22,4 mg (45 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,97 (6H), 4,60 (1H), 7,01 (1H), 7,45 (2H), 7,76-7,88 (3H), 8,00 (1H), 8,53 (1H), 8,96 (1H), 12,74 (1H), 13,88 (1H) ppm.

Ejemplo 20:

N-(6-isopropoxi-1H-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

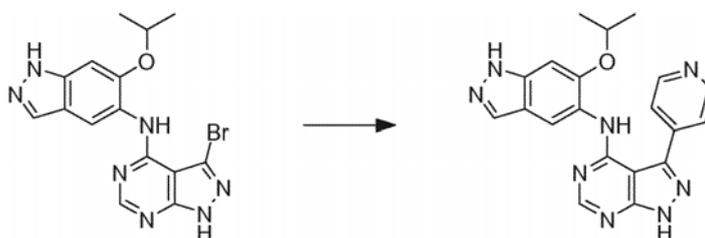


Se transformaron 50 mg (118 μ mol) de 3-bromo-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo 17) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-3-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 17,6 mg (37 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,97 (6H), 4,61 (1H), 7,01 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (1H), 8,00 (1H), 8,18 (1H), 8,55 (1H), 8,77 (1H), 8,88 (1H), 8,97 (1H), 12,77 (1H), 14,09 (1H) ppm.

Ejemplo 21:

N-(6-isopropoxi-1H-indazol-5-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se transformaron 50 mg (118 μ mol) de 3-bromo-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo 17) de manera análoga a la del ejemplo 7 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, tras el tratamiento y la purificación, 2,8 mg (6%) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,95 (6H), 4,60 (1H), 7,02 (1H), 7,75-7,83 (2H), 7,92 (1H), 8,00 (1H), 8,55 (1H), 8,75-8,83 (2H), 8,92 (1H), 12,76 (1H), 13,75 (1H) ppm.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal tal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica. De manera análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inoco para un paciente a concentraciones consistente con la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al portado no vicie los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente eficaces bien conocidos en la materia que usan cualquiera de las formas eficaces de dosificación unitaria convencional, incluyendo las preparaciones de liberación inmediata, lenta y controlada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y

similares. Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, comprimidos bucodispersables, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser una cápsula que puede ser del tipo común de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden comprimir con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la disgregación y disolución del comprimido tras la administración tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones del comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio o estearato de cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen 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 polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del principio 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 abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

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

Los ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen del petróleo, animal, vegetal, o de origen sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos de metales alcalinos, 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, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfonatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos

y poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alkilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y los tampones también se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés hydrophile-lipophile balance) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente oscila desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usado en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

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

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral. Los diluyentes o solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. A tal fin, se puede emplear cualquier aceite suave, fijo incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de los agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, presentada el 11 de Junio de 1991, incorporado en el presente documento por referencia). Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

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

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para puentear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usados para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales de composición farmacéuticamente aceptables, referidos de manera general como vehículos o diluyentes, tal como se necesite o se desee. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiada. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

ES 2 653 419 T3

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen:

- agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);
- 5 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);
- adsorbentes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);
- 10 **propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂ClC-CClF₂ y CClF₃);
- agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- 15 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencilico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutano, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercurio y timerosal);
- antioxidantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);
- 20 **materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros de bloque, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponadores** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio)
- 25 **agentes de vehículo** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético)
- colorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo N.º 3, FD&C Rojo N.º 20, FD&C Amarillo N.º 6, FD&C Azul N.º 2, D&C Verde N.º 5, D&C Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- 30 **agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa)
- 35 **aromatizantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 40 **bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrófilo, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- potenciadores de penetración (suministro transdérmico)** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes de grasas saturadas o insaturadas, ésteres de grasas saturadas o insaturadas, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados del fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)
- 45 **plastificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);

- disolventes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuate, agua potable, agua para inyecciones, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 5 **agentes de refuerzo** (los 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 supositorios** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los 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** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- 15 **antiadherentes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- 20 **diluyentes de comprimidos y cápsulas** (los 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 de sodio, sorbitol y almidón);
- agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);
- 25 **excipientes de compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);
- disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato sódico de almidón y almidón);
- 30 **fluidificante de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- opacantes de comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);
- 35 **agentes de pulido de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico);
- 40 **agentes de aumento de viscosidad** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

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

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

Polvo liofilizado para administración de IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del

compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300-3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina, inyectable y estéril, o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que posteriormente se diluye con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2-0,4 mg/ml y se administra bien con bolo de IV o mediante infusión de IV durante 15-60 minutos.

5 Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

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

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

10 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de dos piezas de gelatina dura, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

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

20 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio 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. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

25 Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Terapias de combinación

El término "combinación" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o kit de piezas.

35 Una "combinación fija" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

40 Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, de manera concurrente o escalonados de manera cronológica.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno u otros agentes farmacéuticos más donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes quimioterapéuticos conocidos o agentes anticancerígenos, por ejemplo, agentes antihiperproliferativos u otros agentes de indicación y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, entre otras, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes con ADN, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del

proteosoma, modificadores de respuesta biológica o antihormonas.

Las expresiones "agente quimioterapéutico" y "agente anticancerígeno", incluyen pero sin limitación 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, KIA 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftiox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostana, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptoocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

En una realización preferida, un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en el presente documento se administra en combinación con uno o más inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR. Los ejemplos de inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos son Afinitor, Votubia (everolimus).

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

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera mejor en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y otras ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados por separado, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes de cáncer producen efectos antagónicos.

Procedimientos de sensibilización de las células a la radiación

En una realización diferente de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para

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

- 5 Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para destruir una célula, en el que a una célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con radioterapia convencional.

La presente invención también proporciona un procedimiento para hacer a una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para producir o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula se ha tratado con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un agente de daño de ADN para eliminar a la célula. Los agentes de daño de ADN útiles en la presente invención incluyen, entre otras, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

10 En una realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un agente de daño de ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente de daño de ADN para eliminar a la célula. Los agentes de daño de ADN útiles en la presente invención incluyen, entre otras, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un agente de daño de ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente de daño de ADN para eliminar a la célula. Los agentes de daño de ADN útiles en la presente invención incluyen, entre otras, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir daño de ADN. Tales procedimientos incluyen, entre otras, la activación de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se inhibe la vía, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño en el ADN. A modo de ejemplo no limitante, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, previniendo de este modo la reparación de daño en ADN y dando como resultado la acumulación anómala de daño de ADN en una célula.

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

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

Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben MKNK-1 y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

35 Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben MKNK-1 y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una de sus sales, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus mezclas, tal como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, tal como se menciona anteriormente.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general I, descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una de sus sales, particularmente una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una de sus mezclas, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

50 Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general I descrito anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por tanto, el uso de un compuesto de fórmula general I descrito anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades a las que se hace referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado,

proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

El término "inadecuado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas", como se usa en el presente documento, se entiende que preferentemente significa una respuesta que es menor de, o mayor de lo normal, y que se asocia con, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

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

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y las composiciones de la misma, 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 para producir apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de la próstata (HBP), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, hígado, piel, de cabeza y cuello, tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los 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.

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

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

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, de páncreas, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, riñón, de pelvis renal, uretra, uretral y cánceres renales papilares humano.

Los cánceres de ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

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

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

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

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

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

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

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, *por ejemplo*, para la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, la reducción, mitigar, mejorar la afección de, *etc.*, de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasa

10 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad anómala de cinasa mitógena extracelular, que incluyen, aunque no de forma limitativa, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

15 Las cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anteriormente. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

20 La frase "actividad de cinasa anómala" o "actividad de serina treonina cinasa anómala", incluye cualquier expresión o actividad anómala de los genes que codifican la cinasa o de los polipéptidos que codifican. Los ejemplos de tal actividad anómala, incluyen, entre otras, la sobreexpresión de los genes o polipéptidos; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, deleciones, sustituciones, adiciones, *etc.*

25 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad cinasa, especialmente de cinasa mitógena extracelular, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos y formas diaestereoisómeras de los mismos. La actividad cinasa puede estar inhibida en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Dosis y administración

30 Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar de manera amplia de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período del tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la importancia de la afección tratada.

40 La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" en el que un paciente no se medica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de las técnicas de infusión serán preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección según lo determinado por el médico de asistencia, la actividad del compuesto

específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o sus metástasis.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todos los grados y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

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

Los experimentos de prueba de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

15 Ensayos biológicos

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en la que

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de ensayar una o más lotes sintéticos.

Ensayo de MKNK1 cinasa

La actividad inhibidora de MKNK1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo TR-FRET MKNK1 como se describe en los siguientes párrafos.

Una proteína de fusión recombinante de Glutacion-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de registro BAA 19885.1), expresada en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía de afinidad en Glutacion-sepharose, se adquirió en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotritol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (0,1 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 45 minutos a 22 °C. La concentración de MKNK1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo de proteína anti-ribosómica 1 nM S6 (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato

fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores CI₅₀ se calcularon.

Ensayo alta concentración de ATP de MKNK1 cinasa

Se cuantificó la actividad inhibidora de MKNK1 a una alta concentración de ATP de los compuestos de la presente invención tras su preincubación con MKNK1 empleando un ensayo de alta concentración de ATP de MKNK1 basado en TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

Una proteína de fusión recombinante de Glutation-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de registro BAA 19885.1), expresada en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía de afinidad en Glutation-sepharose, se adquirió en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (extremo C en forma amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitól 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y el sustrato (0,1 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 22 °C. La concentración de MKNK1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo de proteína anti-ribosómica 1 nM S6 (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ejemplo 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta utilizada) en valores duplicados para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon. Los datos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ [nM] de MKNK1
1	117
2	49
3	531
4	1
5	12
6	14
7	3

(continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ [nM] de MKNK1
8	15
9	8
10	6
11	8
12	12
13	2
14	12
15	26
16	2
17	1
18	19
19	26
20	63
21	27

Ensayo alta concentración de ATP de MKNK2 cinasa

Se cuantificó la actividad inhibitora de MKNK2 a una alta concentración de ATP de los compuestos de la presente invención tras su preincubación con MKNK2 empleando un ensayo de alta concentración de ATP de MKNK2 basado en TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

Una proteína de fusión recombinante de Glutation-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK2 humana de longitud completa humana (número de registro de Genbank NP_060042.2), expresada en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus, purificada por cromatografía de afinidad en Glutation-sepharose, y activada in vitro con MAPK12, se adquirió en Invitrogen (producto n.º PV5608) y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRSLKKG (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK2 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreititol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (G-Biosciences, St. Louis, USA)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y el sustrato (0,1 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 22 °C. La concentración de MKNK 2 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,0045 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo de proteína anti-ribosómica 1 nM S6 (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM

(por ejemplo 20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta utilizada) en valores duplicados para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon.

5 Ensayo de EGFR cinasa

La actividad inhibidora de EGFR de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo de EGFR basado en TR-FRET tal como se describe en los siguientes párrafos.

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) purificado por afinidad a partir de células A431 de carcinoma humano (Sigma-Aldrich, n.º E3641) se usa como cinasa. Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una solución de EGFR en un ensayo acuoso [Hepes/HCl 50 mM pH 7,0, MgCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, ortovanadato de sodio activado 0,5 mM, Tween-20 al 0,005 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 μl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 μM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl es 10 μM) y el sustrato (1,67 μM la concentración 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 30 minutos a 22 °C. La concentración de EGFR se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 3 U/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 0,1 μM [Cis Biointernational] y quelato de Tb PT66 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con terbio-quelato de Cis Biointernational [en lugar del quelato de Tb PT66 también se puede usar Criptato de Eu PT66 de Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 80 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al quelato de Eu PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 337 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 nM (por ejemplo 20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta utilizada) en valores duplicados para cada concentración.

40 Ensayo cinasa CDK2/CycE

CDK2/CycE-la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET tal como se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinante de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad por Glutation-Sepharose, se pueden adquirir en ProKinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción cinasa se puede usar péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede comprar, por ejemplo, de la compañía ERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 μl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl_2 10 mM, ditiotreitil 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] se añadieron y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 μl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 μM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl es 10 μM) y el sustrato (1,25 μM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl es 0,75 μM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 0,2 μM [Cisbio Bioassays, Codolet,

Francia] y anticuerpo anti-RB de (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado 1,2 nM LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa, se puede usar un anticuerpo IgG anti-ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

- 5 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0% de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayan en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie a 1:3,4).

Ensayo de PDGFRB cinasa

La actividad inhibitora de PDGFRB de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo PDGFRB HTRF tal como se describe en los siguientes párrafos.

- 20 Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de PDGFR humano (aminoácidos 561 - 1106, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción cinasa se usa el copolímero biotinilado a poli-Glu, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

- 25 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de PDGFRB en tampón de ensayo acuoso [HEPES/NaOH 50 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 2,5 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2,27 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de PDGFRB en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 125 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM [Cis Biointernational] y quelato de Eu PT66 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de Eu PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 de Cis Biointernational]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 50 mM a pH 7,5).

- 40 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al quelato de Eu PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, el compuesto del ensayo se ensaya en la misma placa de microtitulación, en 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, de dilución en serie se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3).

50 Ensayo de Fyn cinasa

Se usó como cinasa el dominio cinasa recombinante humano etiquetado con His6 C-terminal del T-Fyn humano expresado en células de insecto infectadas con baculovirus (adquiridas en Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

- 55 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 25 mM a pH 7,2, MgCl₂ 25 mM, ditiotreitól 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v), Nonidet-P40 al 0,03 % (v/v) (Sigma)] se añadieron y la mezcla se incubó

durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,2 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Fyn se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, la concentración típica fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina -XL 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y quelato de EU PT66 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de EU PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 125 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 50 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL y al quelato de EU PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 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, de dilución en serie se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3).

Ensayo de Flt4 cinasa

La actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo TR-FRET Flt4 como se describe en los siguientes párrafos.

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de Flt4 humano (aminoácidos 799 - 1298, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado Biotina- Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (extremo C en forma amida, adquirido en Biosyntan, Berlín, Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de Flt4 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 2 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM, y B-fosfo-glicerol 5 mM] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (1,67 µM la concentración 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 45 minutos a 22 °C. La concentración de Flt4 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 120 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y Criptato de Tb PT66 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al Criptato de Tb PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, el compuesto del ensayo se ensaya en la misma placa de microtitulación, en 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, de dilución en serie se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3).

Ensayo de TrkA cinasa

La actividad inhibidora de TrkA de los compuestos de la presente invención se puede cuantificar empleando el ensayo TrkA HTRF tal como se describe en los siguientes párrafos.

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de TrkA humano (aminoácidos 443 - 796, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción cinasa se usa el copolímero biotinilado a poli-Glu, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

- 5 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS/HCl 8 mM a pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EDTA 0,2 mM] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2,27 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de TrkA en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 20 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM [Cis Biointernational] y quelato de Eu PT66 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de EU PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 de Cis Biointernational]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 50 mM a pH 7,5).

- La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al quelato de Eu PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, el compuesto del ensayo se ensaya en la misma placa de microtitulación, en 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, de dilución en serie se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3).

Ensayo de fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

- El ensayo de fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 se puede usar para medir la fosforilación de eIF4E endógeno en lisados celulares. La tecnología AlphaScreen SureFire permite la detección de proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este ensayo, los complejos de anticuerpo sándwich, que solamente se forman en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), son capturados por perlas donantes yceptoras AlphaScreen, lo que favorece una estrecha proximidad. La excitación de la perla donante provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete lo que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras, lo que da como resultado la emisión de luz a 520-620 nm.

40 Surefire EIF4e Alphascreen en células A549 con un 20 % de estimulación de FCS

Para el ensayo se usaron el kit de ensayo *AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K* y el kit *AlphaScreen ProteinA (para puntos de ensayo 10K)* ambos de Perkin Elmer.

- El día uno se pusieron en placas 50.000 células A549 en una placa de 96 pocillos en 100 µl por pocillo en medio de crecimiento (DMEM/Hams 'F12 con Glutamina estable, FCS al 10 %) y se incubaron a 37 °C. Después de la unión de las células, el medio se cambió a medio en privación (DMEM, FCS al 0,1 %, sin glucosa, con glutamina, complementado con 5 g/l de maltosa). El segundo día, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en 50 µl de medio en privación con una concentración final de DMSO del 1 % y se añadieron a las células A549 en placas de ensayo en un rango de concentración final de 10 µM a como mínimo 10 nM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados. Las células tratadas se incubaron a 37 °C durante 2 h. Se añadieron 37 µl de FCS a los pocillos (=concentración final de FCS al 20 %) durante 20 min. Luego se eliminó el medio y las células se lisaron mediante la adición de 50 µl de tampón de lisis. Las placas se agitaron entonces en un agitador de placas durante 10 minutos. Después de 10 minutos de tiempo de lisis, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añaden 5 µl de tampón de reacción más mezcla de tampón de activación que contenía perlasceptoras AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A, se agitaron suavemente en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2 µl de tampón de dilución con perlas donantes AlphaScreen bajo luz tenue y las placas se volvieron a sellar con la película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con una lámina. La incubación tiene lugar durante 2 h más agitando suavemente a temperatura ambiente. Después, las placas se midieron en un lector EnVision (Perkin Elmer) con el programa AlphaScreen. Cada punto de datos (dilución del compuesto) se midió por triplicado.

Ensayos de proliferación

El ensayo de proliferación de células tumorales que se puede usar para ensayar los compuestos de la presente invención implica una lectura denominada ensayo de viabilidad de células luminiscentes Cell Titer-Glow® desarrollado por Promega® (B.A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth", *The Scientist* 2001, 15(13), 26; S.P. Crouch y col., "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods* 1993, 160, 81-88), que mide la inhibición de la proliferación celular. La generación de una señal luminiscente se corresponde con la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (proliferativas).

Ensayo *in vitro* de proliferación de células tumorales:

Las células tumorales cultivadas (MOLM-13 (células de leucemia mieloide aguda humana obtenidas de DSMZ n.º ACC 554), JLN-3 (células de leucemia de células plasmáticas humanas obtenidas de DSMZ n.º ACC 541), Ramos (RA1) (células de linfoma de Burkitt humano obtenidas de ATCC n.º CRL-159)) se colocaron en una densidad de 2.500 células/pocillo (JLN-3), 3.000 células/pocillo (MOLM-13), 4.000 células/pocillo (Ramos (RA1)), en una placa de multitítulo de 96 pocillos (Costar 3603 de fondo negro/transparente) en 100 µl de su respectivo medio de crecimiento complementado con suero de ternera fetal al 10 %. Después de 24 horas, se mide la viabilidad de las células de una placa (placa de punto cero). Por lo tanto, se añaden 70 µl/pocillo de solución CTG (solución Promega Cell Titer Glo (n.º de catálogo G755B y G756B)) a la placa de punto cero. Las placas se mezclan durante dos minutos en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incuban durante diez minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal luminiscente. Las muestras se leen en un lector de placa VICTOR 3. En paralelo, los compuestos de ensayo se diluyen de manera seriada en medio de crecimiento, y se pipetea 50 µl de diluciones 3x/pocillo en las placas de ensayo (concentraciones finales: 0 µM, así como en el intervalo de 0,001-30 µM). La concentración final del disolvente dimetil sulfoxido fue del 0,3-0,4 %. Las células se incubaron durante 3 días en la presencia de sustancias de ensayo. se añaden 105 µl/pocillo de solución CTG (solución Promega Cell Titer Glo (n.º de catálogo G755B y G756B)) a los pocillos de ensayo. Las placas se mezclan durante 2 minutos en un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal luminiscente. Las muestras se leen en un lector de placa VICTOR 3. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0 µM) (= 100 %).

Resumen de las líneas celulares para los ensayos de proliferación

Línea celular	Origen	Número de células/pocillo	Medio de cultivo
MOLM-13 (obtenidas de DSMZ n.º ACC 554)	leucemias mieloide aguda	3000	RPMI 1640 con glutamina estable con suero bovino fetal al 10 %
JLN-3 (obtenidas de DSMZ n.º ACC 541)	leucemia de células plasmáticas humana	2500	Medio Eagle modificado de Dulbecco al 45 % con glutamina estable, Medio de Dulbecco modificado de Iscove al 45 % con glutamina estable y suero bovino fetal al 10 %
Ramos (RA1)(obtenida de ATCC n.º CRL-159)	linfoma de Burkitt humano	4000	medio RPMI 1640 con glutamina estable con suero bovino fetal al 10 %

Perfiles de selectividad de cinasa

A menudo, los inhibidores de cinasa presentan una acción inhibitoria con respecto a diferentes cinasas. Con el fin de evitar efectos secundarios indeseables, la selectividad de un inhibidor de cinasa debe ser alta. La selectividad se puede determinar, por ejemplo, mediante un perfil de diana en el que la selectividad de los compuestos frente a las diversas cinasas se ensaya, por ejemplo, mediante Merck Millipore en un servicio denominado KinaseProfiler.

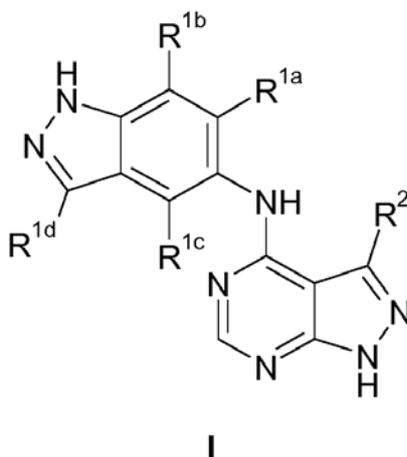
Los compuestos de la presente invención se caracterizan por una alta selectividad con respecto a MKNK.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben MKNK1 y/o MKNK2 de manera eficaz y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en las que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están

5 mediadas por MKNK1 y/o MKNK2, más particularmente en la que las enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



en la que:

- 5 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3 ;
 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;
 R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;
 R^{1d} representa un átomo de hidrógeno;
 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo o piridilo, en el que dicho grupo
10 fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo R^4 ;
 R^4 representa un grupo seleccionado entre:
halo-, hidroxilo-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, alquénil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -,
haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxialquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, R^5-O -, $-C(=O)-$
 R^5 -, $-C(=O)-O-R^5$ -, $-O-C(=O)-R^5$ -, $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$ -, $-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}$ -, $-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ -, R^5-S -, R^5-
15 $S(=O)$ -, $R^5-S(=O)_2$ -, $-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}$ -, $-S(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$ -, $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ -,
 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ o $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$;
 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;
 R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;
 R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;
20 R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;

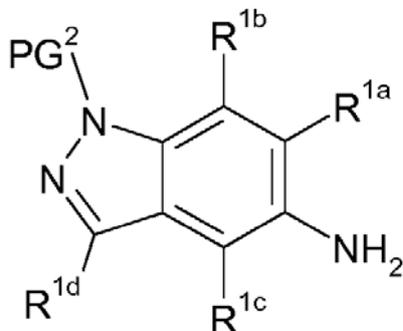
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéutica aceptable del mismo, o una mezcla del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 *N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-[6-(propan-2-iloxi)-1*H*-indazol-5-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
3-bromo-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
3-bromo-*N*-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
3-bromo-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
30 *N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
35 3-(4-fluorofenil)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
3-(4-fluorofenil)-*N*-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-3-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
40 3-bromo-*N*-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
3-(4-fluorofenil)-*N*-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,
N-(6-isopropoxi-1*H*-indazol-5-il)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina,

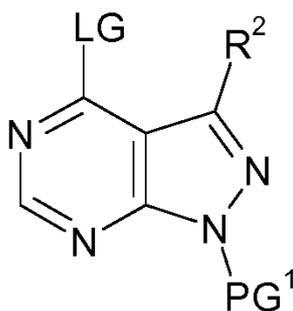
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéutica aceptable del mismo, o una mezcla del mismo.

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, procedimiento en el que un compuesto intermedio de fórmula general III:



III

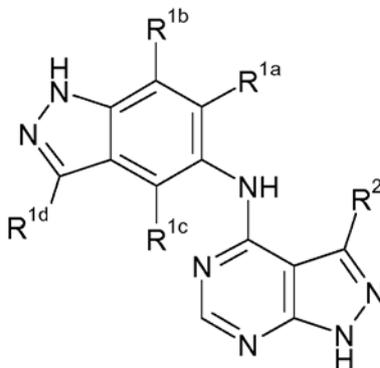
5 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y PG² representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector; se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general II:



II

10 en la que R² es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; LG representa un grupo saliente; y PG¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector;

proporcionando de este modo, donde se requiera después de la escisión de los grupos protectores PG¹ y/o PG², un compuesto de fórmula general I:



I

15 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R² son como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

4. Un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

- 5 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de general formula I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una combinación farmacéutica que comprende:
- uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y
 - uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes quimioterapéuticos anticancerosos.
- 10 7. Uso de un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.
- 15 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, o 7, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de MKNK-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y
- 20 síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renal, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.