

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 403**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014 PCT/EP2014/003226**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15096884**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014 E 14808506 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 3087076**

54 Título: **Derivados de imidazopirazinona**

30 Prioridad:

23.12.2013 EP 13006052

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

13.02.2018

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER y
DORSCH, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 403 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

Derivados de imidazopirazinona

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La invención tiene como objeto obtener compuestos novedosos que tienen propiedades valiosas, en particular compuestos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se relaciona con derivados de imidazopirazinona que inhiben la actividad de tankirasas (TANK) y poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1.

10 Por lo tanto los compuestos de esta invención son útiles para tratar enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también provee métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta familia en crecimiento consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y tankirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. La PARP también es referida como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa)polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa)sintetasa).

15 La TANK-1 parece ser requerida para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada al huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación precisa y mantenimiento de la bipolaridad del huso. Además, se ha mostrado que la actividad PARP de TANK-1 es requerida para la separación normal de los telómeros antes de la anafase. La interferencia con la actividad PARP de tankirasa provoca una mitosis aberrante, la cual genera una detención del ciclo celular transitoria, posiblemente debido a la activación de un punto de comprobación del huso, seguido por la muerte celular. La inhibición de las tankirasas se espera por lo tanto que tenga un efecto citotóxico sobre las células tumorales en proliferación (WO 2008/107478).

20 Los inhibidores de PARP se describen en M. Rouleau y col. in Nature Reviews, Volume 10, 293-301 en estudios clínicos de cáncer (Tabla 2, página 298).

25 De acuerdo con una revisión de Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), April 2007, 171-181) los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP potencian la muerte de células cancerígenas principalmente porque interfieren con la reparación del ADN a diferentes niveles. Los estudios más recientes han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, por inhibición de la expresión del factor de crecimiento, o por inhibición de respuestas proliferativas celulares inducidas por el factor de crecimiento. Estos hallazgos también podrían tener implicancias sobre el modo de acción anticancerígeno de los inhibidores de PARP *in vivo*.

30 También un estudio de Tentori y col. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP anulan la migración inducida por VEGF o el factor de crecimiento placentario y previene la formación redes similares a túbulos en sistemas basados en células, y deteriora la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento es deficiente en ratones con noqueo de PARP-1. Los resultados del estudio proveen evidencia para hacer blanco en PARP como anti-angiogénesis, agregando implicancias terapéuticas novedosas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento contra el cáncer.

35 Se sabe bien que los defectos en las vías de señalización conservadas cumplen un rol importante en el origen y comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368). La vía de señalización de Wnt es un blanco para la terapia anticancerígena. Una característica clave de la vía de Wnt es la proteólisis regulada (degradación) de β -catenina mediante el complejo de destrucción de β -catenina. Las proteínas tales como WTX, APC o Axina están involucradas en el proceso de degradación. Una degradación apropiada de β -catenina es importante para evitar una activación no apropiada de la vía Wnt que ha sido observada en muchos cánceres. Las tankirasas inhiben la actividad de Axina y por lo tanto inhiben la degradación de β -catenina.

40 Consecuentemente, los inhibidores de tankirasa aumentan la degradación de β -catenina. Un artículo en la publicación *Nature* no solo ofrece nuevas perspectivas importantes sobre la señalización de Wnt en la regulación de proteínas pero también apoya la estrategia de antagonizar los niveles de β -catenina y la localización mediante moléculas pequeñas (Huang y col., 2009; Nature, Vol 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de las células de cáncer DLD-1. Los autores encontraron que XAV939 bloqueó la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina por aumento de los niveles de las proteínas AXINA1 y AXINA2.

45 Un trabajo posterior de los autores estableció que XAV939 regula los niveles de AXINA mediante la inhibición de las tankirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), las cuales son miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao y col., Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo a la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que son bien tolerados.

5 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de fórmula I que inhiben a tankirasa 1 y 2, con composiciones que comprenden estos compuestos, y con procesos para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y malestares inducidos por TANK.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de las TANK. Además, son particularmente adecuados para el uso en métodos para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con actividad de TANK no regulada o alterada.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores, que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proveyendo un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

15 La susceptibilidad de una célula particular a un tratamiento con los compuestos de acuerdo a la invención puede determinarse mediante ensayos *in vitro*. Típicamente, se combina el cultivo de una célula con un compuesto de acuerdo a la invención a diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos tales como anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Los ensayos *in vitro* pueden realizarse usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa por citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica típicamente es considerablemente suficiente para reducir la población de células no deseadas en el tejido blanco a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento en general se continúa hasta que se produce una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente 50% en la carga de células, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

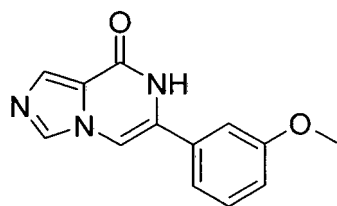
25 ARTE PREVIO

E. Wahlberg y col., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

H. Bregman y col., Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341

Otros inhibidores de tankirasa se describen en WO 2013/012723, WO 2013/010092, WO 2012/076898 y en WO 2013/008217.

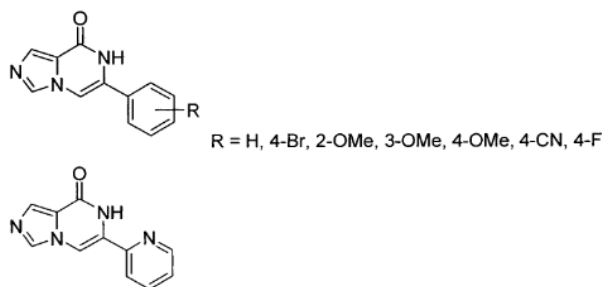
30 En W02011/089400 (CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) se describen imidazopirazinonas sustituidas como intermediarios, por ejemplo



En Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2005), JP 2005089352 A; en lenguaje japonés, se describe:

35 preparación de derivados de imidazol[1,5-a]pirazina, composiciones farmacéuticas que los contienen, y sus usos para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con proteína tirosina quinasa (por Mukoyama, Harunobu; Nishimura, Toshihiro; Nakayama, Akiko; Kikuchi, Shinji; Komatsu, Yoshimitsu; Onoda, Hideki)

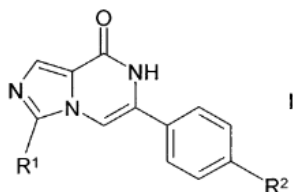
imidazopirazinonas sustituidas como intermediarios, por ejemplo



En WO 2013/143663 A1 se describen derivados de imidazol-pirazina como inhibidores de tankirasa.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona con compuestos de fórmula I



en donde

R¹ indica H o metilo,

R² indica A o Het,

10 A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N u O y/o en donde entre 1 y 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F o Cl,

15 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono o disustituido con Hal, A, CN, OH y/o OA,

Hal indica F, Cl, Br o I,

con la condición que, si R¹ es H, entonces R² no es 4-OMe, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

20 La invención también se relaciona con las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, la invención se relaciona con derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

El término solvatos de los compuestos se toma como que indica aductos de moléculas de solvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su mutual fuerza de atracción. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.

25 Se comprende que la invención también se relaciona con los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se toma como que se refieren a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo a la invención y también denominados compuestos profármacos.

Como se usa en la presente y a menos que se indique de otra manera, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas

5 (*in vitro* o *in vivo*) para proveer un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, a título enunciativo no taxativo, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen unidades biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas formas de realización, los profármacos de los compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman de manera conveniente por esterificación de cualquier unidad de ácido carboxílico presente en la molécula. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos por Burger's Medicinal Chemistry y Drug Discovery 6^{ta} ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

10 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que se busca o se desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

15 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

una mejora en el tratamiento, curado, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, malestar, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, malestar o trastorno.

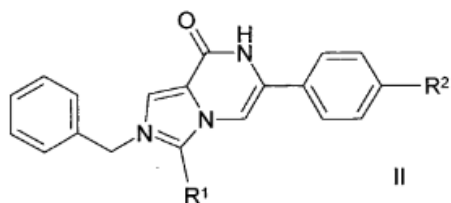
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

20 La invención también se relaciona con el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

25 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en que se encuentra el compuesto y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

La invención se relaciona con los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y con un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, que se caracterizan en que un compuesto de fórmula II



30 en el cual R¹ y R² tienen los significados que se indican en la reivindicación 1,

está desbencilado,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte a una de sus sales.

35 Por encima y por debajo, los radicales R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente de otra manera.

40 A indica alquilo, este está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 C átomos. A preferiblemente indica etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 5 A indica muy particularmente preferible a alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica preferiblemente CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. A preferiblemente también indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de O y/o en donde entre 1 y 3 átomos de H pueden estar reemplazados por F.
- 10 Het preferiblemente indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por A.
- 15 A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.
- Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.
- En consecuencia, la invención se relaciona, en particular, con los compuestos de fórmula I en los cuales por lo menos uno de los mencionados radicales tiene uno de los significados preferidos que se indican precedentemente. Algunos de los grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a ld, que se ajustan a la fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en donde
- 20 en la A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de O y/o en donde entre 1 y 3 átomos de H puede reemplazarse por F;
- en lb Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por A;
- 25 en lc R^1 indica H o metilo,
 R^2 indica A o Het,
- A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de O y/o en donde entre 1 y 3 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 30 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por A;
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 35 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como los que se describen en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándares, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para que sean precisos en condiciones de reacción que se conocen y que sean adecuados para dichas reacciones. En la presente también puede hacerse uso de variantes conocidas *per se* que no se mencionan en la presente con mayor detalle.
- 40 Los compuestos de partida de la fórmula II en general son conocidos. Si son novedosos, sin embargo, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.
- Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente por desbencilación de un compuesto de fórmula II.
- 45 La reacción en general se lleva a cabo en presencia de imidazol. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 60° y 250° , normalmente entre 80° y 200° , en particular entre aproximadamente 100° y aproximadamente 180° .
- Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un solvente.

Sales farmacéuticas y otras formas

Dichos compuestos de acuerdo a la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diferentes ácidos o bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en el arte.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son preparadas la mayoría mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse por reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; los hidróxidos de metales alcalino térreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio;

10 alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diferentes bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I se incluyen del mismo modo. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse por tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula I incluyen a los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato,

20 bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, camforato, camforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, iodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isotionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero no se pretende que esto represente una restricción.

Además, las sales básicas de los compuestos de acuerdo a la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, pero no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas precedentemente, se prefiere a la de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, y las sales de metales alcalino térreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico por ejemplo arginina, betaína, cafeína, clorprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminaoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resina de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), pero no se pretende que esto represente una restricción.

40 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden transformarse en cuaternarios usando agentes como halogenuros de (C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C₁₀-C₁₈)alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro e yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aril(C₁-C₄)alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con el uso de dichas sales pueden prepararse compuestos de acuerdo con la invención solubles en agua o en aceite.

Las sales farmacéuticas mencionadas precedentemente que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isotionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero no se pretende que esto represente una restricción.

50 Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma sal con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de la base libre difieren en ciertos aspectos de las formas de sal correspondientes de la misma respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; con el propósito de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de base libre.

Tal como se mencionó, las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y o metales alcalino térreo o aminas orgánicas. Los

metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

5 Las sales de adición básica de compuestos ácidos de acuerdo a la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma sal con un ácido y aislar el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en ciertos aspectos de las formas salinas correspondientes respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácido libre.

10 Si un compuesto de acuerdo a la invención contiene más de un grupo que tiene la capacidad de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero no se pretende que esto represente una restricción.

15 Respecto a lo indicado precedentemente, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente relación se comprende que se refiere a un ingrediente activo el cual comprende un compuesto de fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas en el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo usada más temprano. La forma salina farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con propiedades farmacocinéticas deseadas que no tenía antes e incluso pueden tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

25 También se pretende que un compuesto de fórmula I incluya formas del mismo marcadas con isótopos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto más allá del hecho que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que usualmente es de origen natural. Los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente disponibles de manera comercial y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos que contiene uno o más de los isótopos mencionados precedentemente y/u otros isótopos de otros átomos que sea parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede usarse de diferentes maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en tejido de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la simple preparación y excelente capacidad de su detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una vida media *in vivo* aumentada o menores dosificaciones, que bajo la mayoría de las circunstancias representa una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, reemplazando el reactivo no marcados con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

45 El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto cinético primario del isótopo. El efecto cinético primario del isótopo es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es provocado por el cambio en las energías de estado basal necesarias para la formación de enlaces covalentes después del intercambio isotópico. El intercambio de por un isótopo más pesado habitualmente resulta en una disminución en la energía de estado basal para un enlace químico y por lo tanto provoca una reducción en la tasa de ruptura del enlace limitante de la velocidad. Si la ruptura del enlace ocurre en o en las cercanías de una región del punto de ensilladura en las coordenadas de una reacción de producto múltiple, las tasas de distribución de producto pueden alterarse sustancialmente. A modo de explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias en las velocidades de $k_W/k_D = 2-7$ resultan típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica de manera exitosa a un compuesto de fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

55 En el descubrimiento y desarrollo de agentes terapéuticos, la persona con experiencia en el arte intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos a la vez que se retienen propiedades *in vitro* deseadas. Es razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles de metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas de hígado *in vitro* actualmente disponibles proveen información valiosa sobre el curso del metabolismo

oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada por resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De esta manera se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media *in vivo* ($t/2$), concentración del máximo efecto terapéutico (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC), y F; y en términos de depuración reducida, dosis y costos de materiales.

A continuación se pretende ilustrar lo precedente: se prepara un compuesto de fórmula I que tiene potenciales sitios múltiples de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos en el cual se reemplazan diferentes combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten la determinación favorable y precisa de la medida de la mejora en la que ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. En este sentido, se determina que la vida media del compuesto parental puede extenderse hasta 100% como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el objetivo de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico por escisión oxidativa de un enlace carbono-hidrógeno (C-H), razonablemente puede asumirse que el análogo deuterado disminuirá o eliminará la producción de un metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es un paso determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado del arte respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik y col., *J. Org. Chem.* **55**, 3992-3997, 1990, Reider y col., *J. Org. Chem.* **52**, 3326-3334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* **14**, 1-40, 1985, Gillette y col., *Biochemistry* **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y col. *Carcinogenesis* **16**(4), 683-688, 1993.

La invención además se relaciona con medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I y/o derivados farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación las cuales comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, preferentemente entre 1 mg y 700 mg, particularmente preferiblemente entre 5 mg y 100 mg, de un compuesto de acuerdo a la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en la forma de unidades de dosificación las cuales comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se indica precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso el cual es conocido en general en el arte farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Dichas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, por combinación del ingrediente activo con el o los excipientes o adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por consiguiente, por ejemplo, en el caso de la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente ingrediente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan por molienda del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla del mismo con un excipiente farmacéutico molido de una manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible carbohidrato, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presente un saborizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se producen por preparación de una mezcla en polvo como se describió precedentemente y por carga de la misma en cápsulas de gelatina moldeada. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico muy disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, pueden agregarse a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, pueden agregarse de igual manera con el objetivo de mejorar la disponibilidad del medicamento después que se ha tomado la cápsula.

Además, en caso que sea necesario o que se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcar natural, tal como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, goma natural y sintética, tal como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los agentes desintegrantes, a título enunciativo no taxativo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o comprimiendo en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un agente desintegrante y presionando la mezcla completa para obtener comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando de forma adecuada un compuesto molido con un diluyente o con una base, como se describió precedentemente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un retardador de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, con un acelerador de absorción, tal como una sal cuaternaria y/o un absorbente, tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede procesarse con una máquina para elaborar comprimidos, donde se producen grumos de forma irregular, que se rompen para formar gránulos. Los granulados pueden lubricarse por agregado de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el objetivo de prevenir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada luego se prensa para formar los comprimidos. Los compuestos de acuerdo a la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosificación diferentes.

Los líquidos orales, tal como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de manera que una dada cantidad comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse por disolución de los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un transportador alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante la dispersión del compuesto en un transportador no tóxico. De manera similar pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes, tal como, por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tal como, por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación puede prepararse de manera tal que la liberación sea prolongada o retardada, tal como, por ejemplo por recubrimiento o inclusión del material particulado en polímeros, cera, y similares.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse en la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, tal como, por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como transportadores de medicamentos dirigidos. Dichos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilspartamidofenol u óxido de polietileno polilisina, sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos además pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para obtener una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, policetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros con entrecruzamiento o en bloque anfipáticos de hidrogeles.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como apósitos independientes para un contacto extendido cercano con la epidermis del receptor. Por consiguiente, por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del apósito por iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizados, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como ungüento o crema tópica. En el caso de una formulación para dar un ungüento, el ingrediente activo se puede emplear con una base de crema parafínica o miscible con agua.

5 Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas para ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica a la boca abarcan grageas, pastillas y enjuagues bucales.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia transportadora es un sólido, comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango entre 20 y 500 micrones, que se administra en la forma en que se toma el rapé, o sea por inhalación rápida a través de los pasajes nasales desde un recipiente que contiene el polvo y que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como aspersión nasal o gotas para ojos con un líquido o una sustancia transportadora abarcan soluciones del ingrediente activo en agua o aceite.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas particuladas finas que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o por aspersión.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis individuales o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado seco por congelación (liofilizado), por lo que solo se necesita el agregado del líquido transportador estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

30 Queda implícito que, además de los constituyentes que se mencionaron particularmente en lo anterior, las formulaciones también pueden comprender otros agentes usuales en el arte con respecto al tipo particular de formulación; por consiguiente, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento, y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y finalmente estará determinada por el doctor o veterinario que lleva a cabo el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo a la invención está en general en el rango entre 0.1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por consiguiente, la cantidad real diaria para un mamífero adulto que pesa 70 kg es usualmente entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad se puede administrar como una dosis individual diaria o usualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de forma que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se puede determinar como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo a la invención *per se*. Se puede asumir que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo a la invención.

50 La invención además se relaciona con medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo; incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

La invención también se relaciona con un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, en donde cada una contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 "Tratar" como se usa en la presente, significa aliviar, completamente o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o enlentecer, o detener una progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de una enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

15 El término "cantidad eficaz" en conexión con un compuesto de fórmula (I) puede designar a una cantidad capaz de aliviar, en forma completa o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o enlentecer o detener una progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proveer profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad divulgada en la presente, tal como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer o condiciones metabólicas.

20 En una forma de realización una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tankirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (1) inhibe la tankirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la tankirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (1), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejerce el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente entre 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosificación unitaria para administración tanto oral como parenteral.

25 USO

Los presentes compuestos son útiles como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

30 La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retrasada, y similares.

35 También está abarcado el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tankirasa o una condición inducida por tankirasa en un mamífero, en donde en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a la invención a un mamífero enfermo con necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo a la enfermedad específica y
40 puede ser determinada por las personas con experiencia en el arte sin un esfuerzo exigente.

La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por tankirasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tankirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de tankirasa incluyen a cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

45 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en donde tiene participación la inhibición, la regulación y/o la modulación de la tankirasa.

50 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las

proporciones, para el uso en la inhibición de tankirasa.

5 La presente invención se relaciona específicamente con compuestos de fórmula I sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se relaciona específicamente con compuestos para usar en el tratamiento o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los cánceres representativos en donde los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, de cérvix, de mama, de ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.

15 Las enfermedades cardiovasculares representativas en las que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, a título enunciativo no taxativo, restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como ataques, infarto de miocardio, daño isquémico del corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

20 La presente invención se relaciona con compuestos para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo, autoinmunológico, anti-inflamatorio o infeccioso que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Preferiblemente, la presente invención se relaciona con compuestos para usar en el tratamiento una enfermedad en donde la enfermedad es un cáncer.

25 En forma particularmente preferida, la presente invención se relaciona con compuestos para usar en el tratamiento de una enfermedad en donde la enfermedad es un cáncer, en donde la administración es simultánea, secuencial o alternante con la administración de por lo menos otro agente farmacológico activo.

Los compuestos de fórmula I divulgados se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo a agentes contra el cáncer.

Como se usa en la presente, el término "agente anticanceroso" se relaciona con cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

30 El tratamiento contra el cáncer definido previamente se puede aplicar como una monoterapia o puede involucrar, además de los compuestos de fórmula I que se divulgan en la presente, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Dicha terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

35 tales como alretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, cloroambucilo, clorometina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloroetamina, carbocuoona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de Platino

40 tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidrato, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

45 tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

Inhibidores de Topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, eliptinio acetato, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

- 5 tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

- 10 tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2, 3}, trimetrexato;

Antibióticos anticancerosos

- 15 tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomicina, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 20 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreótido, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilstilbestrol;

acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiofanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de Aromatasa

- tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol,
testolactona;
25 formestano;

Inhibidores de Quinasa de Molécula Pequeña

- tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;
30 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, porfatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninato, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

- tales como metoxsaleno³;
35 porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab,
transtuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

5 Citoquinas

tales como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};

celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1^a recobinante⁴;

Conjugados de Fármaco

10 tales como denileuquina diftitox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreótido, inotuzumab, ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolide^{1,3}.

Vacunas

tales como sipuleucel³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

Misceláneos

15 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirán, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

20 celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gendicina⁴, picibanil⁴, reolisina⁴, retaspimicina clorhidrato^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucotel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴

¹ Prop. INN (Denominación Común Internacional Propuesta)

² Rec. INN (Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas)

³ USAN (Nombre Adoptado en los Estados Unidos)

25 ⁴ sin INN.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones siguientes:

30 aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), m.p. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroatomizado), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio hexafluorofosfato), HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (Cromatografía Líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masa), MTBE (Metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato), RT (temperatura ambiente), R_t (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoro borato), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (Cromatografía de Capa Delgada), UV (Ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

GST = Glutatión-S-transferasa

FRET= transferencia de energía de resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

HEPES = solución amortiguadora de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico

DTT = Ditioneitol

5 BSA = albúmina sérica bovina

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-((3-colamidopropil)dimetilamonio]-1 -propanosulfonato

10 Streptavidin-Xlent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alto grado para el cual se han optimizado las condiciones de acoplamiento para dar un conjugado con desempeños mejorados para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren alta sensibilidad.

Prueba de actividad bioquímica de Tankirasa 1 y 2: ensayo de autoparsilación

15 El ensayo de autoparsilación se realiza en dos pasos: la reacción enzimática en donde la Tankirasa-1 marcada con GST, y respectivamente la Tankirasa-2 transfieren ADP-ribosa biotinilada a sí mismas a partir de NAD biotinilado como cosustrato, y la reacción de detección en donde se analiza una FRET con resolución temporal entre anti-GST marcado con criptato unido a la marca de GST de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación-biotina. La actividad de autoparsilación fue detectable directamente a través del incremento de la señal de HTRF.

20 El ensayo de autoparsilación se lleva a cabo en formato de ensayo de HTRF® en placa de 384 pocillos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación Greiner de 384 pocillos nb de poco volumen y se usa para un tamizaje de alto rendimiento. Se incuban Tankirasa-1 (1023-1327 aa) marcada con GST 250 nM, respectivamente Tankirasa-2 (873-1166 aa) marcada con GST aproximadamente 250 nM y 5 µM de bio-NAD (Biolog, Lite science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en un volumen total de 5 µl (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,05 % de Pluronic F-68, DTT 1,4 mM, 0,5 % de DMSO, pH 7,7) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones diluidas 10 veces) durante 90 min a 30°C. La reacción se detiene mediante el agregado de 1 µl de solución de EDTA 50 mM.

25 Se agregan 2 µl de la solución de detección (SA-Xlent® 1,6 µM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-GST-K® 7,4 nM (anti-GST marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 800 mM, 0,1 % de BSA, EDTA 20 mM, 0,1 % de CHAPS, pH 7,0). Después de 1h de incubación a temperatura ambiente, se mide la HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo laser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la proporción de señales de emisión. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor farmacológico cero usado es el de XAV-939 (Tocris) a una

30 concentración final de 5 µM. Los valores de inhibición (IC₅₀) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o el Condosseo® de GeneData.

Medida de inhibición celular de Tankirasa

35 Debido a que se ha descrito que las Tankirasas modulan el nivel celular de Axina2 (Huang y col., 2009; Nature) se usa el incremento del nivel de Axina2 como resultado de la lectura para la determinación de la inhibición celular de Tankirasas en un ensayo basado en Luminex.

40 Se plaquean células de carcinoma de colon de la línea DLD1 en placas de 96 pocillos con 1,5x10⁴ células por pocillo. Al día siguiente, se tratan las células con una dilución seriada de compuesto de prueba en siete pasos por triplicado con una concentración final de DMSO de 0,3%. Después de 24 horas, se lisan las células en solución amortiguadora de lisis (Tris 20 mM /HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, 1% de NP40, 10% Glicerol) y se clarifican los lisados por centrifugación a través de una placa de filtros de 96 pocillos (0,65 µm). Se aísla la proteína Axina2 a partir de los lisados celulares por incubación con un anticuerpo monoclonal anti-Axina2 (R&O Systems #MAB6078) que está unido a carboxiesferas fluorescentes. Luego, se detecta la Axina2 unida específicamente con un anticuerpo policlonal anti-Axina2 (Cell Signaling #2151) y un anticuerpo secundario fluorescente adecuado marcado con PE. Se determina la cantidad de Axina2 aislada en una máquina Luminex²⁰⁰ (Luminex Corporation) de acuerdo a las instrucciones del fabricante

45 mediante el conteo de 100 eventos por célula. La inhibición de la Tankirasa mediante los compuestos de prueba resulta en mayores niveles de Axina2 que se correlacionan directamente con un incremento de la fluorescencia detectable. Como controles, se tratan células con solvente solo (control neutral) y con un inhibidor de Tankirasa de referencia IWR-2 (3E⁻⁰⁶ M) que actúa como control del incremento máximo de Axina2. Para el análisis, se normalizan los datos obtenidos contra el control de solvente no tratado y se ajustan para la determinación de los valores de EC₅₀

50 usando el programa de computación Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo de PARP1

Prueba de actividad bioquímica de PARP-1: ensayo de autoparsilación

5 El ensayo de autoparsilación se realiza en dos pasos: la reacción enzimática en la cual la Parp-1 marcada con His se transfiere ADP-ribosa biotinilada/ADP-ribosa a sí misma a partir de NAD biotinilado/NAD como cosustrato, y la reacción de detección en donde se analiza una FRET resuelta en el tiempo entre el anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la marca de His de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent[®] unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación se puede detectar directamente mediante el incremento de la señal de HTRF.

10 El ensayo de autoparsilación se lleva a cabo en formato de ensayo de HTRF[®] en 384 pocillos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pocillos Greiner nb de poco volumen. Se incuban Parp-1 marcada con His 35 nM (humana, recombinante, Enzo Lite Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Lite science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como cosustrato en un volumen total de 6 µl (Tris/HCl 100 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,01 % de IGEPAL[®] CA630, DTT 1 mM, 0,5 % de DMSO, pH 8, 13 ng/µl de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, US)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones con diluciones de 10 veces) durante 150 min a 23°C. La reacción se detiene mediante el agregado de 4 µl de la solución de finalización/detección (SA-Xlent[®] 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-His-K[®] 2,5 nM (anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, 0,1 % de BSA, EDTA 20 mM, pH 7,0). Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente se mide la HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo laser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la proporción de las señales de emisión. El valor total usado es el de la reacción libre de 20 inhibidor. El valor farmacológico cero usado es el de Olaparib (LClabs, Woburn, EE.UU.) en una concentración final de 1 µM. Se determinan los valores inhibitorios (IC₅₀) usando el programa Symyx Assay Explorer[®] o el Condosseo[®] de GeneData.

Descripción del ensayo de ELISA de TNKS1 y TNKS2

Prueba de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: ELISA de actividad (ensayo de autoparsilación)

25 Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2, se lleva a cabo un ELISA de actividad: en el primer paso, se captura TNKS marcada con GST en una placa recubierta con Glutathione. Luego realiza el ensayo de actividad con NAD biotinilado en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática, la TNKS marcada con GST se transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir del NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se agrega conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y de esa manera queda capturado en las 30 placas. Se detecta la cantidad de TNKS autoparsilada resp. biotinilada con un sustrato de luminiscencia para la HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y por lo tanto con la actividad de la TNKS.

35 El ELISA de actividad se lleva a cabo en placas de microtitulación de 384 pocillos recubiertas con glutatión (Express Capture Glutathione Coated Plate, Biocat, Heidelberg, Alemania). Las placas se preequilbran con PBS. Luego se incuban las placas con 50 µl a 20 ng/pocillo de Tnks-1 marcada con GST (1023-1327 aa, preparada en forma casera), respectivamente Tnks-2 marcada con GST (873-1166 aa, preparada en forma casera) en solución amortiguadora de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,05 % de Pluronic F-68, DTT 2 mM, pH 7,7) durante una noche a 4°C. Se lavan las placas 3 veces con PBS-Tween-20. Se bloquean los pocillos por incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de solución amortiguadora de bloque (PBS, 0,05 % de Tween-20, 0,5 % de BSA).

40 Luego de eso, se lavan las placas 3 veces con PBS-Tween-20. La reacción enzimática se lleva a cabo en 50 µl de solución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,05 % de Pluronic F-68, DTT 1.4 mM, 0,5 % de DMSO, pH 7,7) con bio-NAD 10 µM (Biolog, Lite science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (concentraciones con diluciones de 10 veces) durante 1 hora a 30°C. La reacción se detiene mediante 3 lavados con PBS-Tween-20. Para la detección, se agregan 50 µl de 20 ng/µl de conjugado de 45 estreptavidina-HRP (MoBiTec, Gottingen, Alemania) en PBS/0,05% de Tween-20/0,01 % de BSA y se incuban las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con PBS-Tween-20, se agregan 50 µl de solución de sustrato SuperSignal ELISA Femto Maximum Sensitivity (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Después de una incubación durante 1 minuto a temperatura ambiente, se miden las señales de 50 luminiscencia con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a 700 nm. El valor completo usado es el de la reacción libre de inhibidor. El valor farmacológico cero usado es el de XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Se determinan los valores inhibitorios (IC₅₀) usando el programa Symyx Assay Explorer[®] o el Condosseo[®] de GeneData.

55 En lo anterior y en adelante, todas las temperaturas están indicadas en °C. En los siguientes ejemplos, "purificación convencional" significa: se agrega agua si es necesario, se ajusta el pH si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan

las fase, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización.

- 5 El ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker 400 o 500 MHz, usando la señal residual del solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm en relación a la señal del solvente residual (δ = 2,49 ppm para ¹H RMN en DMSO-d6). Los datos de ¹H RMN se informan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br (ancho).

Condiciones de HPLC/MS (A)

columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm²

- 10 gradiente: A:B = 96:4 a 0:100 en 3,4 min

velocidad de flujo: 2,40 ml/min

eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico

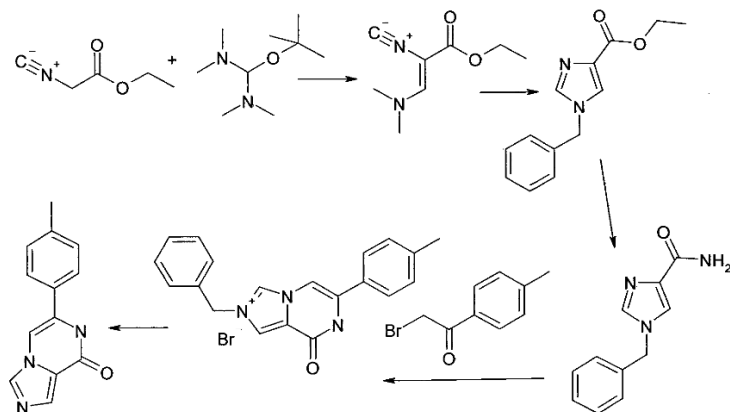
eluyente B: acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico

longitud de onda: 220 nm

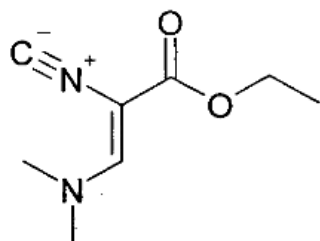
- 15 espectroscopia de masa: modo positivo

Ejemplo 1

Síntesis de 6-p-tolil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("A1")



- 1.1 Éster etílico de ácido (Z)-3-dimetilamino-2-isociano-acrílico

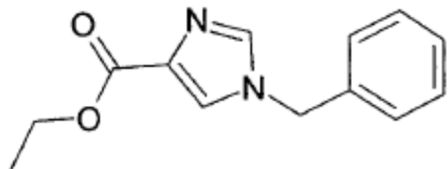


20

Sobre isocianoacetato de etilo (3,22 ml, 29,44 mmol) se agregó tert-butoxi-bis(dimetil-amino)metano (12,16 ml, 58,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 h bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo (5,6 g (98 %), aceite de color marrón) se usó en el paso siguiente sin purificación

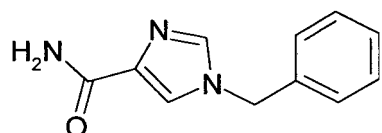
adicional; HPLC-MS: $R_t = 1,64$; $[M+H]$ 169.

1.2 Éster etílico de ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico



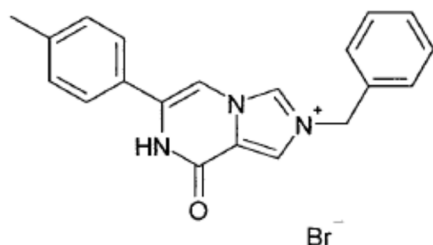
- 5 Sobre éster etílico de ácido (Z)-3-dimetilamino-2-isociano-acrílico (5,6 g, 28,97 mmol) se agregó bencilamina (3,48 ml, 31,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: DCM-metanol). Las fracciones deseadas se combinaron y evaporaron a sequedad para dar 3,93 g (57 %), aceite de color marrón; HPLC-MS: $R_t = 1,72$; $[M+H]$ 231.

1.3 Amida de ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico



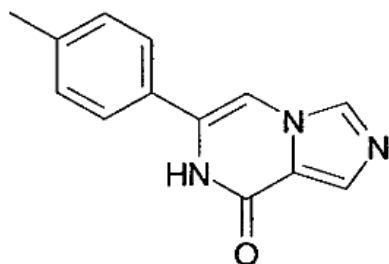
- 10 Se trataron éster etílico de ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico (3,93 g, 17,07 mmol) y cloruro de amonio (0,27 g, 5,12 mmol) con solución de hidróxido de amonio (32 %, 45 ml) y se agitaron en un autoclave a 105 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a 50 °C *in vacuo*; rendimiento: 2,13 g (61 %); HPLC-MS: $R_t = 1,30$; $[M+H]$ 202.

1.4 Bromuro de 2-bencil-8-oxo-6-p-tolil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-2-io



- 15 Se disolvió amida de ácido 1-bencil-1H-imidazol-4-carboxílico (500 mg, 2,49 mmol) y 2-bromo-1-p-tolil-etanona (635,3 mg, 2,98 mmol) en DMF/CH₃CN – 3/7 (10 ml) y se agitó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó; rendimiento: 452 mg (46 %); HPLC-MS: $R_t = 1,43$; $[M]$ 316.

- 20 1.5 6-p-Tolil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("A1")



Se calentó una mezcla de bromuro de 2-bencil-8-oxo-6-p-tolil-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-2-io (451,0 mg, 1.138 mmol) e imidazol (3,87 g, 56,90 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 175 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó sobre hielo. El precipitado se filtró por succión, se lavó con éter dietílico y se secó;

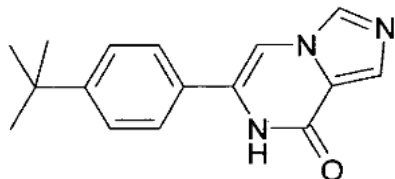
rendimiento: 141 mg (55 %); HPLC-MS:

$R_t = 1,50$; $[M+H]^+$ 226;

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10,93$ (s, 1H), 8,25 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

5 Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga:

6-(4-*tert*-Butil-fenil)-7H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ona ("A2")

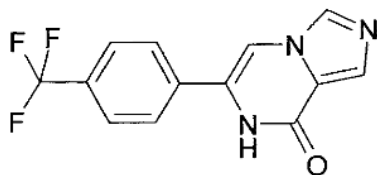


Rendimiento: 13,5 mg (11 %); HPLC-MS: $R_t = 1,97$; $[M+H]^+$ 268;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10,92$ (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H),

10 7,75 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

6-(4-Trifluorometil-fenil)-7H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ona ("A3")



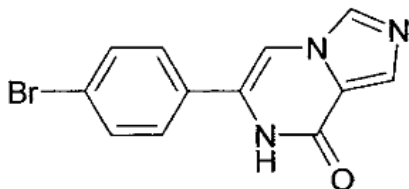
Rendimiento: 39,5 mg (20 %); HPLC-MS: $R_t = 1,75$; $[M+H]^+$ 280;

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11,15$ (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 6H).

15 Ejemplo 4

Síntesis de 6-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ona ("A4")

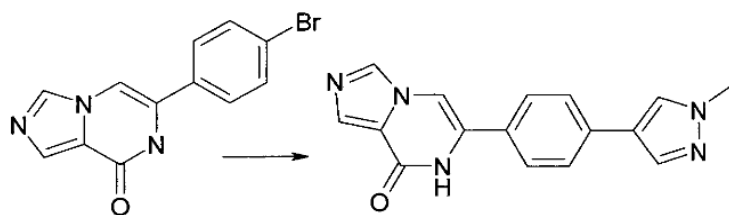
4.1 6-(4-Bromo-fenil)-7H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ona



Rendimiento: 1,6 g (98 %); HPLC-MS: $R_t = 1,65$; $[M+H]^+$ 291.

20

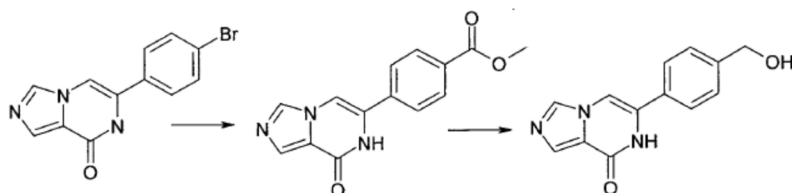
4.2 6-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7H-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-ona



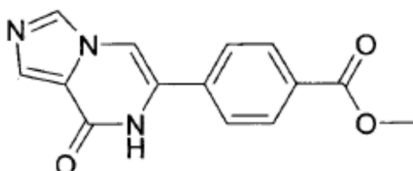
5 Se suspendieron 6-(4-bromo-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (ejemplo 4, 150,0 mg, 0,517 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (118,3 mg, 0,569 mmol) y carbonato ácido de sodio (52,1 mg, 0,620 mmol) en DMF/agua - 2/1 (1,5 ml), se gasearon con nitrógeno y se calentaron a 40 °C. Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (10,5 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 14 h. Se elevó la temperatura a 90 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró por succión y se purificó por cromatografía rápida; rendimiento: 17 mg (11 %); HPLC-MS: $R_t = 1,40$; $[M+H]$ 292; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10,82$ (brs, 1H), 8,21(s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 5H), 3,87 (s, 3H).

10 Ejemplo 5

Síntesis de 6-(4-hidroximetil-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("A5")

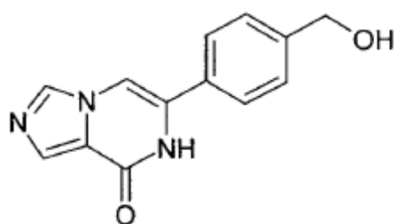


5.1 Éster metílico de ácido 4-(8-Oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico



15 En una autoclave, se gaseó rápidamente una solución de 6-(4-bromo-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona (500 mg, 1,723 mmol) y trietilamina (260 mg, 2,569 mmol) en metanol/tolueno - 1/1 (1,6 ml) con nitrógeno. Se agregó (1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno)dichloropaladio(II), diclorometano (43 mg, 0,053 mmol) y 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (39 mg, 0,070 mmol). Luego se llenó la autoclave con monóxido de carbono y se calentó a 100 °C. La autoclave se mantiene a esta temperatura durante 6 horas con una presión de monóxido de carbono de entre 2 y 4 bar. La autoclave se lleva a presión atmosférica. El precipitado sólido se separó con filtración por succión, se lavó con metanol y se secó bajo vacío; rendimiento: 314 mg (68 %), HPLC-MS: $R_t = 1,47$; $[M+H]$ 270.

5.2 6-(4-Hidroximetil-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

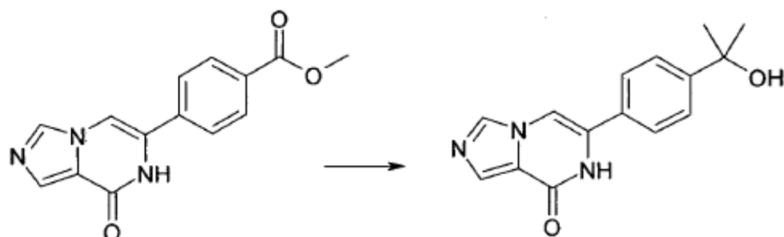


25 Se suspendió éster metílico de ácido 4-(8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico (100 mg, 0,371 mmol) en THF (5 ml) y se trató con hidróxido de litio y aluminio (2,0 mol en THF, 0,371 ml, 0,743 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se extinguió con una pequeña cantidad de metanol, se

5 acidificó con 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La fase acuosa se evaporó a sequedad. Los residuos combinados se purificaron por cromatografía; rendimiento: 55 mg (61 %); HPLC-MS: $R_t = 1,05$; $[M+H]^+$ 242; 1H RMN (400 MHz, DMSQ-d5) $\delta = 10,96$ (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 5,25 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

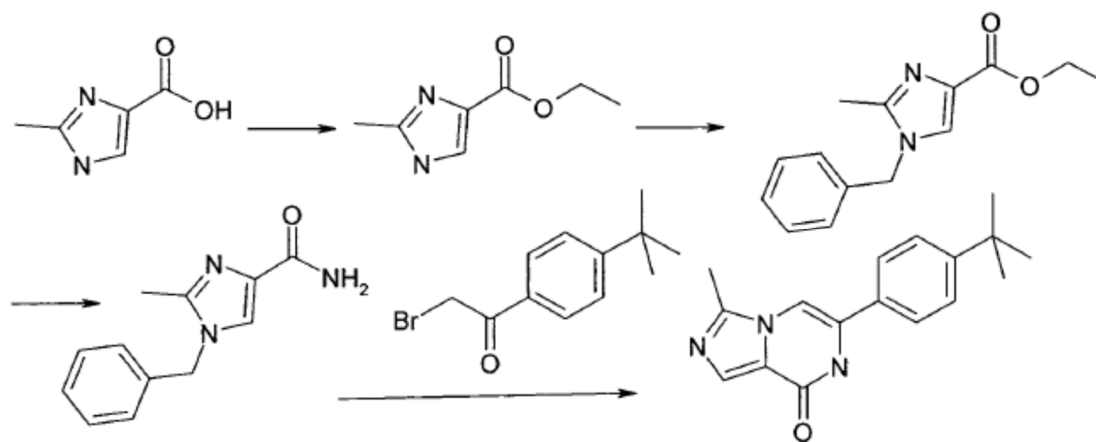
Ejemplo 6

Síntesis de 6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("A6")



10 Se suspendió éster metílico de ácido 4-(8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico (70 mg, 0,252 mmol) en THF (4 ml), se agregó cloruro de cerio (68,4 mg, 0,277 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de metilmagnesio (3M en THF, 0,39 ml; 1,059 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con ácido cítrico al 5%. El precipitado formado se separó por filtración y se concentró el precipitado. El precipitado formado se separó por filtración por succión y se secó;

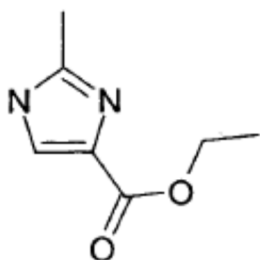
15 rendimiento: 50 mg (74 %); HPLC-MS: $R_t = 1,30$; $[M+H]^+$ 270; 1H RMN (400 MHz, DMSQ-d5) $\delta = 10,92$ (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 4H), 5,14 (s, 1H), 1,44 (s, 6H).



Ejemplo 7

Síntesis de 6-(4-tert-butil-fenil)-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona ("A7")

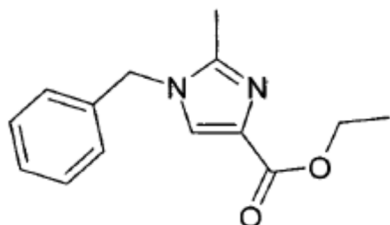
20 7.1 Éster etílico de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



Se disolvió ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,43 g; 11,299 mmol) en etanol (90,0 ml). Se agregó HCl en

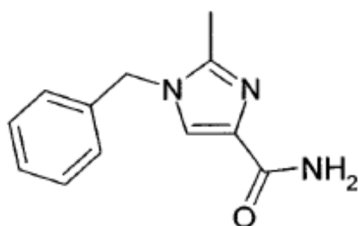
dioxano (4 M, 7,50 ml) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 18 h. La solución se concentró. Se particionó el residuo entre acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad; rendimiento: 1,43 g (82%).

5 7.2 Éster etílico de ácido 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



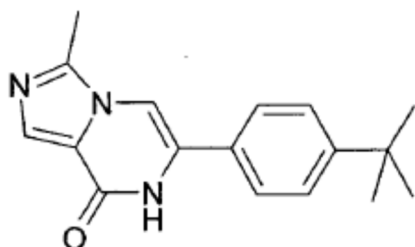
10 A una solución de éster etílico de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,43 g; 9,276 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se agregó carbonato de cesio (6,04 g; 18,551 mmol). Se agregó bromuro de bencilo (1,59 g; 9,276 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo oleoso se usó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional; rendimiento: 940 mg (29%).

7.3 Amida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico



15 Se calentaron éster etílico de ácido 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (300,0 mg, 1,228 mmol) y cloruro de amonio (20,0 mg, 0,368 mmol) en un autoclave en solución de hidróxido de amonio (32%, 20 ml) a 105 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se usó en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional; rendimiento: 132 mg (50%).

7.4 6-(4-tert-Butil-fenil)-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona

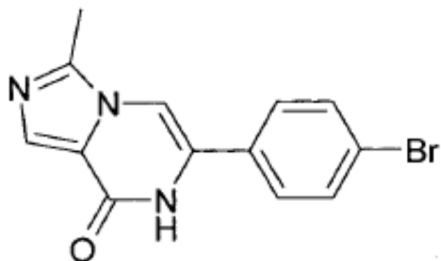


20 Se disolvieron amida de ácido 1-bencil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (69,0 mg; 0,321 mmol) y 1-(4-tert-butil-fenil)-2-cloro-etanona (81,0 mg; 0,385 mmol) en DMF (1 ml) y acetonitrilo (3 ml) y se calentaron en un aparato de microondas (CEM) a 160 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo oleoso se purificó por cromatografía; rendimiento: 11,0 mg (12%); HPLC-MS: R_t = 1,85; [M+H] 282; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,82 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 3H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 8

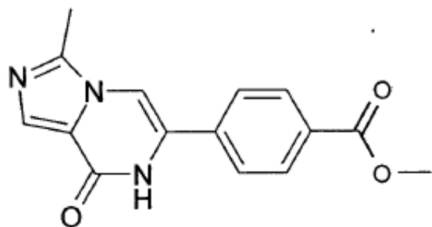
Síntesis de 6-[4-(1-hidroxy-1-metil-etil)-fenil]-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-ona ("A8")

8.1 6-(4-Bromo-fenil)-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona



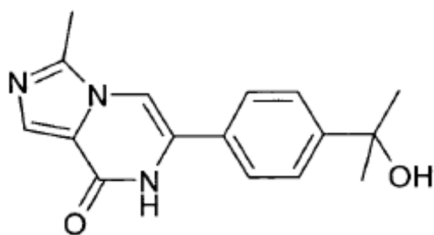
5 Preparación como se describe en el ejemplo 7 (paso 7,4); rendimiento: 83,0 mg (33%); HPLC-MS: $R_t = 1,57$; [M+H] 304-307.

8.2 Éster metílico de ácido 4-(3-metil-8-oxo-7,8-dihidro-imidazo[1,5-a]pirazin-6-il)-benzoico



Preparación como se describe en el ejemplo 5 (paso 5,1); rendimiento: 37,0 mg (49%); HPLC-MS: $R_t = 1,40$; [M+H] 284.

10 8.3 6-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-ona ("A8")



Preparación como se describe en el ejemplo 6; rendimiento: 15,0 mg (40%); HPLC-MS: $R_t = 1,24$; [M+H] 284; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSQ-d5) $\delta = 10,82$ (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 5,07 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

15 Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de tankirasas con los compuestos de fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ de ensayo enzimático de TNKS1	IC ₅₀ de ensayo enzimático de TNKS 2	EC ₅₀ [M] de ensayo celular de TNKS
"A1"	B	B	
"A2"	A	B	B

"A3"	B	B	
"A4"	B	B	
"A5"	B	B	
"A6"	B	B	
"A7"	B	B	A
"A8"			B

IC₅₀: < 0,3 µM = A 0,3 - 3 µM = B 3-50 µM = C

Tabla 2 Inhibición de tankirasas con los compuestos de fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ de ELISA de TNKS1	IC ₅₀ de ELISA de TNKS2	IC ₅₀ [M] PARP
"A1"	B	B	C
"A2"	A	A	C
"A3"	A	A	
"A4"	A	A	
"A5"	A	A	
"A6"	A	A	C
"A7"	A	A	
"A8"			

5 IC₅₀: < 0,3 µM = A 0,3 - 3 µM = B 3-50 µM = C

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

Ejemplo A: viales para inyección

10 Se ajusta una solución de 100 g de un ingrediente activo de fórmula I y 5 g de fosfato ácido de disodio en 3 l de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra a esterilidad, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles.

Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se agrega a moldes se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

15 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, y se lleva la solución a 1 L y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para ojos.

Ejemplo D: Ungüento

- 5 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de forma convencional para dar comprimidos de tal forma que cada comprimido contiene 10 mg de ingrediente activo.

10 **Ejemplo F: Grageas**

Se arman comprimidos en forma análoga al Ejemplo E y subsiguientemente se recubren de una forma convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

- 15 Se introducen 2 kg de ingrediente activo de fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una forma convencional de tal forma que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

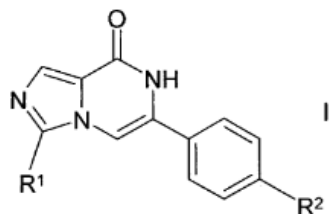
Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 L de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en el cual

5 R¹ indica H o metilo,

R² indica A o Het,

A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C,

en donde uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de N u O y/o en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F o Cl,

10 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono o disustituido con Hal, A, CN, OH y/u OA,

Hal indica F, Cl, Br o I,

con la condición que, si R¹ es H, entonces R² no es 4-OMe,

15 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C,

20 en donde uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de O y/o en donde entre 1 y 3 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

25 Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o monosustituido por A, y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ indica H o metilo,

R² indica A o Het,

30 A indica alquilo no ramificado o ramificado con entre 1 y 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por átomos de O y/o en donde entre 1 y 3 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Het indica pirimidilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, cada uno de los cuales está no sustituido o

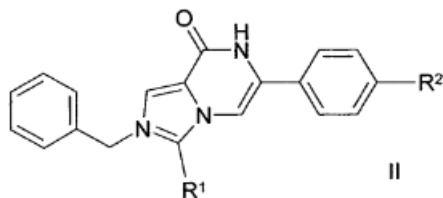
monosustituido por A, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo

No.	Nombre
"A1"	6-p-tolil-7Himidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A2"	6-(4-tert-butil-fenil)-7Himidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A3"	6-(4-Trifluorometil-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A4"	6-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A5"	6-(4-Hidroximetil-fenil)-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A6"	6-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A7"	6-(4-tert-Butil-fenil)-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ona
"A8"	6-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-metil-7H-imidazo[1,5-a]pirazin-ona

5 y solvatos farmacéuticamente aceptables, sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

6. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizados en que un compuesto de fórmula II



10

R¹

en el cual R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1, está desbencilado,

y/o

una base o ácido de fórmula I es convertido a una de sus sales.

15 7. Medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, daños al sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8 para el uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se seleccionan del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, de cuello uterino,

mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.

5 10. Medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones, y por lo menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

11. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sales y estereoisómeros de los mismos, incluyendo a las mezclas de los mismos en todas las proporciones,

10 y

(b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.