



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 054**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04769554 .9**  
86 Fecha de presentación : **04.10.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1678164**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Compuestos de pirazinona sustituidos para el tratamiento de la inflamación.**

30 Prioridad: **14.10.2003 US 510870 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2007**

73 Titular/es: **Pharmacia Corporation**  
**100 Route 206 North**  
**Peapack, New Jersey 07977, US**

72 Inventor/es: **Boys, Mark, L.;**  
**Clare, Michael y**  
**Mitton-Fry, Mark, J.**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 284 054 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

Compuestos de pirazinona sustituidos para el tratamiento de la inflamación.

5 **Referencia cruzada a la solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 60/510.870, presentada el 14 de octubre de 2003.

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere generalmente a agentes farmacéuticos antiinflamatorios y se refiere específicamente a compuestos de pirazinona como inhibidores de IKK-2, una quinasa I $\kappa$ B. La invención se refiere además a composiciones que comprenden tales compuestos y a procedimientos para tratar el cáncer, la inflamación y trastornos asociados con la inflamación tales como la artritis.

**Antecedentes de la invención**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria común que afecta aproximadamente al 1% de la población. La enfermedad se caracteriza por múltiples articulaciones hinchadas y con dolor que limitan gravemente las funciones diarias del paciente, y puede evolucionar hasta la destrucción de las articulaciones afectadas. Un tratamiento común para la artritis reumatoide son los esteroides antiinflamatorios. Los esteroides son clínicamente muy eficaces, pero están limitados en su uso debido a múltiples efectos secundarios graves. Por tanto, existe una necesidad de un tratamiento contra la artritis reumatoide que ofrezca la potencia de los esteroides sin la toxicidad asociada. Uno de los mecanismos mediante los cuales los esteroides ejercen su acción antiinflamatoria de amplio espectro es inhibiendo la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B desempeña un papel destacado en las respuestas inmunitarias e inflamatorias regulando la transcripción de muchos genes inducibles de expresión temprana en una variedad de células que incluyen enzimas inflamatorias tales como COX-2 (es decir, ciclooxigenasa-2) e iNOS (es decir, óxido nítrico sintasa inducible). NF- $\kappa$ B se secuestra en una forma inactiva en el citoplasma por un miembro de la familia I $\kappa$ B de proteínas inhibidoras, y esto evita la transcripción génica de estos genes sensibles en el núcleo. La estimulación de las células conduce a la fosforilación, ubiquinación y degradación de I $\kappa$ B liberando así NF- $\kappa$ B en el núcleo para la activación de la transcripción génica. Se ha demostrado la activación crónica de NF- $\kappa$ B en células del endotelio vascular y el revestimiento sinovial de pacientes con AR. Recientemente, se han clonado y caracterizado inicialmente las quinasas I $\kappa$ B (IKK-1 e IKK-2), que fosforilan I $\kappa$ B e inician así su degradación; estas quinasas parecen representar el denominador común, crítico en la activación de NF- $\kappa$ B puesto que los constructos de IKK antisentido o dominantes negativos bloquean la translocación nuclear de NF- $\kappa$ B e inhiben genes que se ha notificado que están relacionados con NF- $\kappa$ B. Por lo tanto, IKK-1 y/o IKK-2 representan dianas potentes y novedosas para el desarrollo de fármacos.

Se ha notificado que los inhibidores selectivos de IKK-2 podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Véase, por ejemplo, Karin *et al.*, Nat. Revs. 3, 17-26, 2004.

Se describen pirazinas, pirimidinas y piridazinas sustituidas útiles para el tratamiento de la demencia senil en la patente estadounidense número 5.260.293.

La publicación PCT número WO 01/05772 describe pirazinonas sustituidas como inhibidores de la caspasa 3.

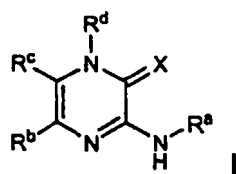
Se describen diaril-piperazinas y compuestos relacionados como moduladores selectivos de receptores de capsaicina en la publicación PCT número WO 02/08221.

Se describen pirazinonas, triazinonas y derivados de las mismas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas en la publicación PCT número WO 98/11075.

Los documentos WO 0158890, WO 0 244 153 y WO 03040131 describen compuestos que inhiben enzimas ink.

55 **Sumario de la invención**

Esta invención provee, en parte, compuestos inhibidores de IKK-2 de fórmula I:



en la que X se selecciona del grupo constituido por O, S, y NR<sup>5a</sup>;

## ES 2 284 054 T3

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, haloalquilo, arilo, y heteroarilo;

5 en la que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

10 en la que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^2$ , y un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene miembros de anillo seleccionados del grupo constituido por carbono y nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>;

15 en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por halógeno, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ciano, alcocarbonilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, nitro, acilamino, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>,  $-(CH_2)_mOR^3$ ,  $-(CH_2)_3CO_2R^3$ , -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>;

20 en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, y aralquilamino en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por alquilo, aminoalquilo, alcoxilo y halógeno, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

25 en los que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, aralquilamino, amino, aminoalquilo, aminoacilo, nitro, azido, y heteroaralquilo, en los que dichos restos alquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilsulfonamido, sulfamilo, alquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, N-alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxilo, halógeno, aciloxilo, oxilo, formilo, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-dialquilaminoacilo, tioalquilo, aminoaciloxilo, tiocianato, isotiocianato, alquildioxilo, hidroxialquilo, N-alquilamino, alcocarbonilo, alcoxialquilo, alquencilamino, alquilamino, alqueno, alquino, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

35 en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, haloalquilo, aralquilamino, heteroaralquilo, arilo, y aralquilo, en los que dichos restos arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, benciloxilo, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en el que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

45 en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo constituido por arilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, y alqueno, en el que R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>5a</sup>;

en el que n es 1, 2 ó 3

50 en el que m es 1, 2 ó 3;

en el que p es 0, 1 ó 2;

en el que q es un número entero entre 0 y 9;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

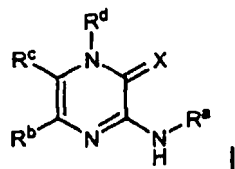
La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, y un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

60 Los compuestos de la invención pueden usarse en un procedimiento de tratamiento o prevención de la inflamación o un trastorno asociado con la inflamación, comprendiendo el procedimiento administrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita tal tratamiento o propenso a tal inflamación o trastorno asociado con la inflamación.

65 Otros objetos de la invención serán evidentes en parte y se señalan en parte a continuación en el presente documento.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Según la presente invención, los solicitantes han descubierto una clase de compuestos inhibidores de IKK-2 de fórmula I:



en la que X se selecciona del grupo constituido por O, S, y NR<sup>5a</sup>;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, haloalquilo, arilo, y heteroarilo;

en la que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

en la que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHR<sup>2</sup>, y un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene miembros de anillo seleccionados del grupo constituido por carbono y nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>;

en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por halógeno, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ciano, alcocarbonilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, nitro, acilamino, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>;

en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, y aralquilamino en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por alquilo, aminoalquilo, alcoxilo y halógeno, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

en los que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, aralquilamino, amino, aminoalquilo, aminoacilo, nitro, azido, y heteroaralquilo, en los que dichos restos alquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilsulfonamido, sulfamilo, alquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, N-alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxilo, halógeno, aciloxilo, oxilo, formilo, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-dialquilaminoacilo, tioalquilo, aminoaciloxilo, tiocianato, isotiocianato, alquildioxilo, hidroxialquilo, N-alquilamino, alcocarbonilo, alcoxialquilo, alquencilamino, alquencilamino, alqueno, alquino, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, haloalquilo, aralquilamino, heteroaralquilo, arilo, y aralquilo, en los que dichos restos arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, benciloxilo, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en el que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo constituido por arilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, y alqueno, en el que R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>5a</sup>;

en el que n es 1, 2 ó 3

en el que m es 1, 2 ó 3;

en el que p es 0, 1 ó 2;

## ES 2 284 054 T3

en el que  $q$  es un número entero entre 0 y 9;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para tratar, entre otras cosas, la inflamación en un sujeto, tal como, como un analgésico en el tratamiento de dolor y cefaleas, o como un antipirético para el tratamiento de la fiebre. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar artritis, incluyendo pero sin limitarse a artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piogénica.

10 Los compuestos de la invención pueden ser útiles además en el tratamiento de la debilidad, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, calambres menstruales (por ejemplo, dismenorrea), parto prematuro, tendinitis, bursitis, estados dermatológicos tales como psoriasis, eccema, quemaduras, eritema solar, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, y de la inflamación posoperatoria incluyendo la procedente de la cirugía oftálmica tal como la cirugía de cataratas y cirugía refractiva. Los compuestos de la invención también serían útiles para tratar estados gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa. Los compuestos de la invención serían útiles para la prevención o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorrectal, y cáncer de mama, pulmón, próstata, vejiga, cuello uterino y piel, así como el tratamiento de células madre de cáncer. Los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de la inflamación y el daño tisular en enfermedades tales como enfermedades vasculares, jaquecas, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular incluyendo miastenia grave, enfermedad de la sustancia blanca incluyendo esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que se produce tras una lesión, isquemia miocárdica, y similares.

25 Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de la inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística. Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central, tales como demencias corticales incluyendo enfermedad de Alzheimer, y daño del sistema nervioso central que resulta tras accidente cerebrovascular, isquemia y traumatismo. Los compuestos de la invención son útiles como agentes antiinflamatorios, tal como para el tratamiento de la artritis, con el beneficio adicional de tener efectos secundarios significativamente menos perjudiciales. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria y aterosclerosis. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento del dolor, pero sin limitarse a dolor posoperatorio, dolor dental, dolor muscular, y dolor que resulta del cáncer. Los compuestos serían útiles para la prevención de demencias, tales como enfermedad de Alzheimer.

35 Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

40 Los presentes compuestos pueden usarse también en tratamientos conjuntos, parcial o completamente, en lugar de otros tratamientos antiinflamatorios convencionales, tal como junto con esteroides, AINA, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB<sub>4</sub> e inhibidores de hidrolasa LTA<sub>4</sub>.

45 Otros estados en los que los compuestos de la presente invención pueden proporcionar una ventaja incluyen isquemia cardiovascular, diabetes (tipo I o tipo II), insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis, aterosclerosis, migraña, glaucoma, aneurisma aórtico, esofagitis por reflujo, diarrea, síndrome del intestino irritable, fibrosis quística, enfisema, asma, bronquiectasia, hiperalgesia (alodinia), e isquemia cerebral (tanto isquemia focal, accidente cerebrovascular trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundario a paro cardíaco).

50 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de dolor incluyendo somatogénico (nonceptivo o bien neuropático), tanto agudo como crónico. Podría usarse un compuesto de la presente invención en cualquier situación incluyendo dolor neuropático para el que se administraría tradicionalmente un analgésico opioide o AINE común.

55 El tratamiento conjunto de un compuesto de la presente invención con un agente antineoplásico puede producir un efecto beneficioso o como alternativa reducir los efectos secundarios tóxicos asociados con la quimioterapia reduciendo la dosis terapéutica del agente que produce los efectos secundarios necesaria para la eficacia terapéutica o reduciendo directamente los síntomas de los efectos secundarios tóxicos producidos por el agente que produce los efectos secundarios. Un compuesto de la presente invención puede ser útil además como complemento de la radioterapia para reducir los efectos secundarios o aumentar la eficacia. En la presente invención, otro agente que puede combinarse terapéuticamente con un compuesto de la presente invención incluye cualquier agente terapéutico que puede inhibir COX-2. Preferiblemente tales agentes inhibidores de COX-2 inhiben COX-2 selectivamente con respecto a la enzima ciclooxigenasa-1 ("COX-1"). Se conoce tal inhibidor de COX-2 como "inhibidor selectivo de COX-2". Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención puede combinarse terapéuticamente con un inhibidor selectivo de COX-2 en el que el inhibidor selectivo de COX-2 inhibe selectivamente COX-2 a una razón de al menos 10:1 con respecto a la inhibición de COX-1, más preferiblemente al menos 30:1, y todavía más preferiblemente al menos 50:1 en una prueba *in vitro*. Los inhibidores selectivos de COX-2 útiles en combinación terapéutica con los compuestos de la presente invención incluyen celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluo-

## ES 2 284 054 T3

rofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil-3(2H)-piridazinona; descritos en la publicación PCT número WO 00/24719), o meloxicam. También puede usarse ventajosamente un compuesto de la presente invención en combinación terapéutica con un profármaco de un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo parecoxib.

5 Puede seleccionarse otro agente quimioterápico que puede ser útil en combinación con un compuesto de la presente invención, por ejemplo, de la siguiente lista no exhaustiva y no limitante: Alfa-difluorometilornitina (DFMO), 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil-citosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrill Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015  
10 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexima, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina quinasa, inhibidores de la  
15 tirosina proteína quinasa, UFT de Taiho, uricitina, 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, alretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, 139 de Chinoin, 153 de Chinoin, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL 286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citosático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsul-famo, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino, trimelamol, 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina 1, C-1027 de Taiho, calicheamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina A1, esperamicina Alb, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazu-samicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, potramicina, pirindamicina A, AR-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi, zorubicina, alfa-caroteno, alfa-difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfethinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasas, Avarol, bacarina, batracilina, benflurón, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristo-Myers, boron-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemex, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clanfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citochalcasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTC de Tsumura, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolán NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxíurea, ICRF-187 de BTG, ilmofofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, Ionidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (EE.UU.), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilanolinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazotrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, octreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, pancratistatina, paze-liptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, AR-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espato, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldinona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin,

tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, Topostin, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukráfina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinnestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanólidos, YM-534 de Yamanouchi, uroguanilina, combretastatina, dolastatina, idarubicina, epirubicina, estramustina, ciclofosfamida, 9-amino-2-(S)-camptotecina, topotecán, irinotecán (Camptosar), exemestano, decapetilo (triptorelina), o un ácido graso omega-3.

Ejemplos de agentes radioprotectores que pueden usarse en un tratamiento de combinación con los compuestos de esta invención incluyen AD-5, adchnon, análogos de amifostina, detox, dimesna, I-102, MM-159, deshidroalaninas N-aciladas, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostina, WR-151327, FUT-187, ketoprofeno transdérmico, nabumetona, superóxido dismutasa (Chiron) y superóxido dismutasa Enzon.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos o estados relacionados con la angiogénesis, por ejemplo, crecimiento tumoral, metástasis, degeneración macular y aterosclerosis.

En una realización adicional, la presente invención también proporciona combinaciones terapéuticas para el tratamiento o la prevención de trastornos o estados oftálmicos tales como glaucoma. Por ejemplo, los presentes compuestos de la invención pueden usarse ventajosamente en combinación terapéutica con un fármaco que reduce la presión intraocular de pacientes afectados con glaucoma. Tales agentes reductores de la presión intraocular incluyen, sin limitación, latanoprost, travoprost, bimatoprost o unoprostone. La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más un fármaco reductor de la presión intraocular puede ser útiles porque se cree que cada uno logra sus efectos afectando un mecanismo diferente.

En otra combinación de la presente invención, pueden usarse los presentes compuestos de la invención en combinación terapéutica con un fármaco antihiperlipidémico o hipocolesterolémico tal como un fármaco antihiperlipidémico de benzotiepina o benzotiazepina. Pueden hallarse ejemplos de los fármacos antihiperlipidémicos de benzotiepina útiles en la combinación terapéutica de la presente invención en la patente estadounidense número. 5.994.391, incorporada al presente documento como referencia. Se describen algunos fármacos antihiperlipidémicos de benzotiazepina en la publicación PCT número WO 93/16055. Como alternativa, el fármaco antihiperlipidémico o hipocolesterolémico útil en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser un inhibidor de HMGCo-A reductasa. Los ejemplos de inhibidores de HMG Co-A reductasa útiles en la presente combinación terapéutica incluyen, de manera individual, benfluorex, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, ZD-9720 (descrito en la publicación PCT número WO 97/06802), ZD-4522 (n° CAS 147098-20-2 para la sal cálcica; n° CAS 147098-18-8 para la sal sódica; descrito en la patente europea número EP 521471), BMS 180431 (n° CAS 129829-03-4), o NK-104 (n° CAS 141750-63-2). La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más un fármaco antihiperlipidémico o hipocolesterolémico puede ser útil, por ejemplo, en la reducción del riesgo de formación de lesiones ateroscleróticas en vasos sanguíneos. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas a menudo se inician en sitios inflamados de los vasos sanguíneos. Está establecido que un fármaco antihiperlipidémico o hipocolesterolémico reduce el riesgo de formación de lesiones ateroscleróticas disminuyendo los niveles de lípidos en la sangre. Sin limitar la invención a un único mecanismo de acción, se cree que una manera en que los compuestos de la presente combinación pueden funcionar conjuntamente para proporcionar un control mejorado de las lesiones ateroscleróticas, por ejemplo, reduciendo la inflamación de los vasos sanguíneos conjuntamente con la disminución de los niveles de lípidos en sangre.

En otra realización de la invención, pueden usarse los presentes compuestos en combinación con otros compuestos o terapias para el tratamiento de estados o trastornos del sistema nervioso central tales como migraña. Por ejemplo, pueden usarse los presentes compuestos en combinación terapéutica con cafeína, un agonista de 5-HT-1B/1D (por ejemplo, a triptano tal como sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, o frovatriptan), un antagonista de la dopamina D4 (por ejemplo, sonepiprazol), aspirina, paracetamol, ibuprofeno, indometacina, naproxeno sódico, isometepteno, dicloralfenazona, butalbital, un alcaloide del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, bromocriptina, ergonovina, o metilergonovina), un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina o nortriptilina), un antagonista serotoninérgico (por ejemplo, metisergida o ciproheptadina), un antagonista beta-andrenérgico (por ejemplo, propranolol, timolol, atenolol, nadolol, o metprolol), o un inhibidor de monoamina oxidasa (por ejemplo, fenilzina o isocarboxazida).

La presente invención incluye compuestos que inhiben selectivamente IKK-2 sobre otras quinasas. Tales otras quinasas incluyen, pero no se limitan a, Abl(h), Abl(T315I), Abl(T315I), AMPK, Aurora-A, BTK, CAMKII, CaMKIV, CDK1/ciclina B, CDK2, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CHK1, CHK2, CK1, CK1(y), CK1δ, CK2, c-RAF(h), CSK, cSRC(h), DYRK1a, ERK2, Fyn, GSK3β, IGF-1R, IKK1, IKKi, IKK2(h), JNK/SAPK1c, JNK1, JNK1α1(h), JNK2, JNK2α2(h), JNK3, Lck, MAPK1(h), MAPK2(h), MAPK2/ERK2, MAPKAP-K1a, MAPKAP-K2, MEK1, MK-2, MK-3, MKK1, MKK4, MKK6, MKK7, MKK7β(h), MNK, MRSK2/APKAPk1b, MSK, MSK1, NEK2a, NEK6, p38 alfa, p38 beta, p38 delta, p38 gamma, p70 S6K, PAK2, PDGFRβ, PDK1, PHK, PKA, PKBΔph, PKCζ, PKCα, PKCγ, PKCδ, PKCε, PRAK, ROCK-II, Rsk1, Rsk2, RSKB. SAPK2a/p38, SAPK2b, SAPK2b/p38β2, SAPK3, SAPK3/p38g, SAPK4, SAPK4/p38d, SGK, TBK-1 y ZAP-70. Los compuestos pueden tener una CI<sub>50</sub> para IKK-2 inferior a aproximadamente 10 μM, preferiblemente inferior a aproximadamente 1 μM, y pueden tener una razón de selectividad de inhibición de IKK-2 sobre la inhibición de IKK-1 de al menos 50, o al menos 100. Los compuestos pueden tener una CI<sub>50</sub> para IKK-1 superior a 10 μM, o superior a 100 μM.

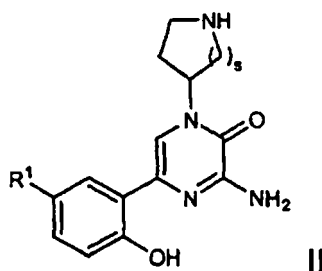
En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto en el que R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; en el que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, y cicloalquilalquilo C<sub>4-18</sub>; en el que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHR<sup>2</sup>, y un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene miembros de anillo seleccionados del grupo constituido por carbono y nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>; en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por halógeno, alquilsulfínico C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, ciano, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, nitro, acilamino C<sub>2-10</sub>, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>; en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, arilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilo de 3 a 12 miembros, heteroalquilo de 4 a 18 miembros, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2-12</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-12</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4-18</sub>, aralquilo C<sub>4-18</sub>, y aralquilamino C<sub>4-18</sub>, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub> y halógeno, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>; en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, heteroarilo de 3 a 12 miembros, aralquilo C<sub>4-18</sub>, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilamino C<sub>4-18</sub>, amino, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-10</sub> aminoacilo, nitro, azido, y heteroalquilo de 4 a 18 miembros, en los que dichos restos alquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por C<sub>1-6</sub> alquilsulfonamido, sulfamilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfínico C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilaminoalquilo C<sub>2-12</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, acilo C<sub>2-10</sub>, oxilo, formilo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>2-10</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo C<sub>1-6</sub>, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(acilo C<sub>2-10</sub>), tioalquilo C<sub>1-6</sub>, aminoaciloxilo C<sub>2-10</sub>, tiocianato, isotiocianato, alquildioxilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, N-(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, alcocarbonilo C<sub>2-7</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-12</sub>, alquenilamino C<sub>2-6</sub>, alquinilamino C<sub>2-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alcoxilo C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; en el que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, aralquilamino C<sub>4-18</sub>, heteroalquilo de 4 a 18 miembros, arilo C<sub>3-12</sub>, y aralquilo C<sub>4-18</sub>, en los que dichos restos arilo, heteroarilo, heterocicloalquenilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, haloalcoxilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>2-10</sub>, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo C<sub>1-6</sub>, fenoxilo, benciloxilo, N,N-di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino(alcoxilo C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; en el que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>; y en el que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo constituido por arilo C<sub>3-12</sub>, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 3 a 12 miembros, y alquenilo C<sub>2-6</sub>, en el que R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>5a</sup>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto en el que R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutilletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, y ciclohexiletilo; en el que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHR<sup>2</sup>, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, e imidazolidinilo, en el que dicho piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, o imidazolidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>; en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por cloro, fluoro, bromo, yodo, metilsulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico, butilsulfínico, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, nitro, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, bencilcarbonilamino, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>; en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y

R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindoldionilmetilo, isoindoldioniletilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclormetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo, propenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminopropilo, propilaminopropilo, metilaminobutilo, etilaminobutilo, propilaminobutilo, metilaminopentilo, etilaminopentilo, propilaminopentilo, metilaminohexilo, etilaminohexilo, propilaminohexilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N-metil-N-etilaminometilo, N-metil-N-etilaminoetilo, N-metil-N-propilaminometilo, N-metil-N-propilaminoetilo, N,N-dietilaminometilo, N,N-dietilaminoetilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, butoxietilo, butoxipropilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, feniletilo, bencilamino, y feniletilamino, en el que dicho resto fenilo, bifenilo, naftilo, o indenilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, y yodo, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, bencilo, feniletilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolilmetilo, clorometilo, diclorometilo, triclormetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bencilamino, feniletilamino, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, aminometilcarbonilo, aminoetilcarbonilo, aminopropilcarbonilo, aminobutilcarbonilo, aminopentilcarbonilo, aminohexilcarbonilo, aminofenilcarbonilo, aminobencilcarbonilo, nitro, azido, piridinilmetilo, piridiniletilo, benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindoldionilmetilo, e isoindoldioniletilo, en el que dichos restos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, bencilo, y feniletilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, sulfamilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, metilamino, N-etilamino, N-propilamino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminopropilo, propilaminopropilo, metilaminobutilo, etilaminobutilo, propilaminobutilo, metilaminopentilo, etilaminopentilo, propilaminopentilo, metilaminohexilo, etilaminohexilo, propilaminohexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, aciloxilo, oxilo, formilo, clorometilo, diclorometilo, triclormetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclormetoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, carboxilo, hidroxilo, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo, hidroxipropoxilo, hidroxibutoxilo, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-dimetilaminometilcarbonilo, N,N-dimetilaminoetilcarbonilo, N,N-dimetilaminofenilcarbonilo, N-metil-N-etilaminometilcarbonilo, N-metil-N-etilaminoetilcarbonilo, N-metil-N-etilaminofenilcarbonilo, N-metil-N-propilaminometilcarbonilo, N-metil-N-propilaminoetilcarbonilo, N-metil-N-propilaminofenilcarbonilo, N,N-dietilaminometilcarbonilo, N,N-dietilaminoetilcarbonilo, N,N-dietilaminofenilcarbonilo, N-etil-N-propilaminometilcarbonilo, N-etil-N-propilaminoetilcarbonilo, N,N-dipropilaminofenilcarbonilo, N,N-dipropilaminoetilcarbonilo, N,N-dipropilaminofenilcarbonilo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiohexilo, aminometilcarboniloxilo, aminoetilcarboniloxilo, aminopropilcarboniloxilo, aminobutilcarboniloxilo, aminopentilcarboniloxilo, aminohexilcarboniloxilo, aminofenilcarboniloxilo, aminobencilcarboniloxilo, tiocianato, isotiocianato, metildioxilo, etildioxilo, propildioxilo, butildioxilo, pentildioxilo, hexildioxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, butoxietilo, butoxipropilo, etenilamino, propenilamino, butenilamino, pentenilamino, etenilamino, propinilamino, butinilamino, pentinilamino, etenilo, propenilo,

5 butenilo, pentenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, N,N-dimetilaminometoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N-  
 metil-N-etilaminometoxilo, N-metil-N-etilaminoetoxilo, N-metil-N-propilaminometoxilo, N-metil-N-propilaminoe-  
 toxilo, N,N-dietilaminometoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo, N-etil-N-propilaminometoxilo, N-etil-N-propilaminoetoxi-  
 10 lo, N,N-dipropilaminometoxilo, N,N-dipropilaminoetoxilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo,  
 isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo,  
 dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoqui-  
 nolínilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que  
 15  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo,  
 hexilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazoli-  
 lo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo,  
 dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, clorometilo, diclorometilo,  
 20 triclórometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bencilamino, feniletilamino, piridinilmetilo, piridiniletilo,  
 benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinil-  
 metilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pi-  
 razoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindol-  
 25 dionilmetilo, isoindoldioniletilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, bencilo, y feniletilo, en el que dichos restos fenilo,  
 bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pi-  
 razolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo,  
 dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, bencilo, y  
 30 feniletilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, butilo,  
 pentilo, hexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, clorometilo, diclorometilo, tricloro-  
 metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluoro-  
 metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcar-  
 25 bonilo, hexilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, carboxilo, hidroxilo, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo, hidro-  
 xipropoxilo, hidroxibutoxilo, fenoxilo, benciloxilo, N,N-dimetilaminometoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N-metil-  
 N-etilaminometoxilo, N-metil-N-etilaminoetoxilo, N-metil-N-propilaminometoxilo, N-metil-N-propilaminoetoxilo,  
 N,N-dietilaminometoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo, N-etil-N-propilaminometoxilo, N-etil-N-propilaminoetoxilo, N,N-  
 30 dipropilaminometoxilo, N,N-dipropilaminoetoxilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazo-  
 lidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihi-  
 dropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinoli-  
 nilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que  $R^{6a}$   
 y  $R^{6b}$  pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo, pi-  
 35 razolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo,  
 dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo,  
 benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxa-  
 zolilo, e isoindoldionilo; y en el que  $R^7$  se selecciona del grupo constituido por fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo,  
 40 isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimi-  
 dazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo,  
 pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, etenilo, propenilo, butenilo, y penteni-  
 lo, en el que  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  
 $R^{3a}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



55 en la que s es 1, 2 ó 3;

60 en la que  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por hidrido,  $-OR^3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{5-7}$ , bencilo,  $-CH_2$  (cicloalquilo  $C_{3-7}$ ), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

65 en la que  $R^3$  se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{5-7}$ , bencilo,  $-CH_2$  (cicloalquilo  $C_{3-7}$ ), y arilo;

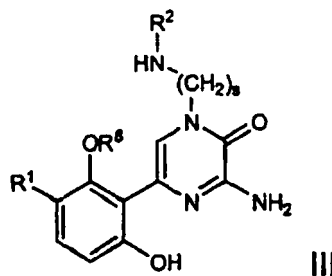
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 284 054 T3

En una realización preferida, el compuesto de fórmula II es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalqueno de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; y en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula II es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; y en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III:



en la que s es 1, 2 ó 3;

en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

en la que R<sup>2</sup> es hidrido o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo; y

en la que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

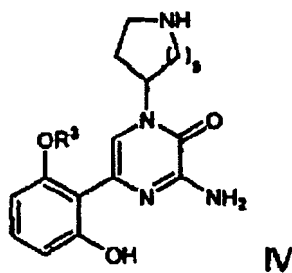
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula III es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalqueno de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; en el que R<sup>2</sup> es hidrido o alquilo C<sub>1-6</sub>; en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>; y en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula III es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo; y en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, y metilciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 284 054 T3

En otra realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IV:



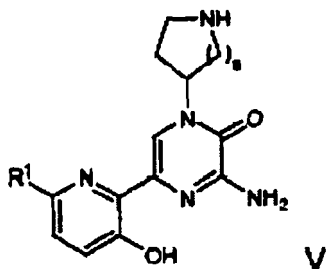
en la que s es 1, 2 ó 3; y

20 en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula IV es un compuesto en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, y metilciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula V:



en la que s es 1, 2 ó 3;

45 en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heteroarilo; y

en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

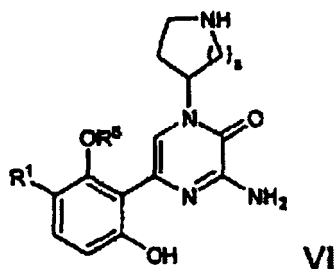
55 En una realización preferida, el compuesto de fórmula V es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; y en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula V es un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; y en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

## ES 2 284 054 T3

En otra realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VI:



15 en la que s es 1, 2 ó 3;

en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

20 en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo; y

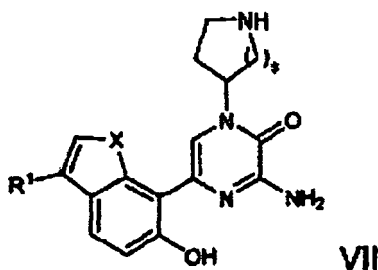
en la que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula VI es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalqueno de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>; y en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula VI es un compuesto en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo; y en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, y metilciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VII:



60 en la que s es 1, 2 ó 3;

en la que X es O o S;

65 en la que R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>3</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

en la que m es 1, 2 ó 3;

en la que p es 0, 1 ó 2; y

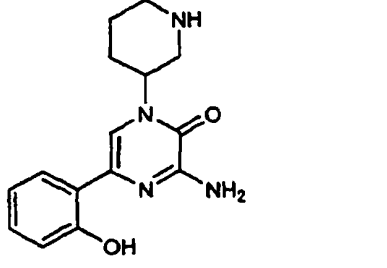
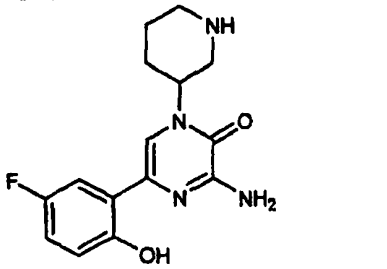
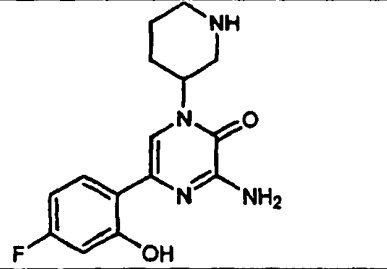
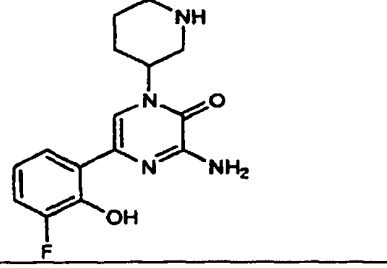
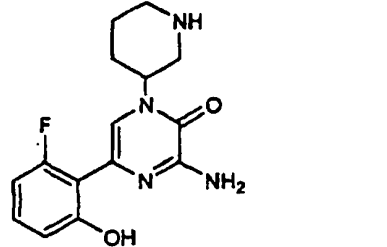
en la que R<sup>3</sup> es hidrido o alquilo C<sub>1-6</sub>;

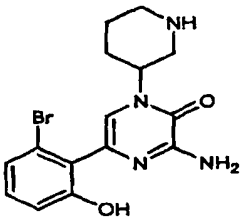
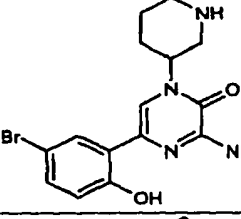
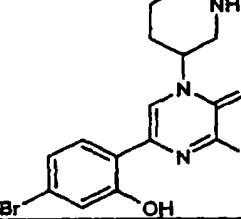
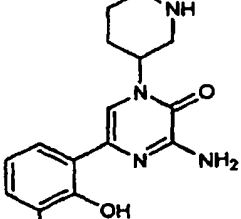
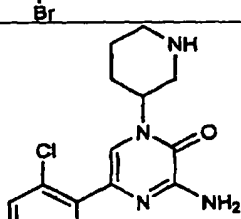
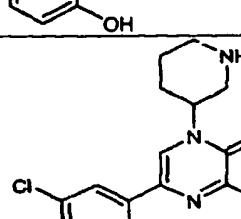
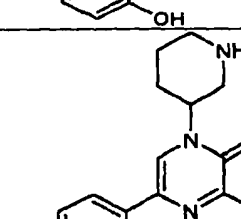
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

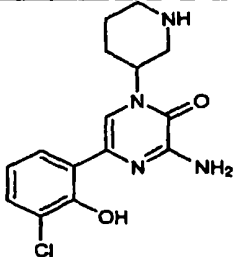
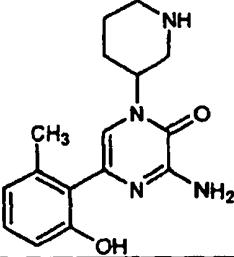
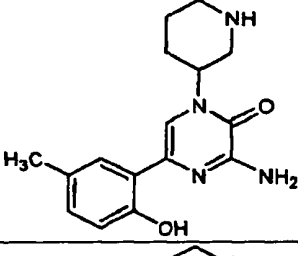
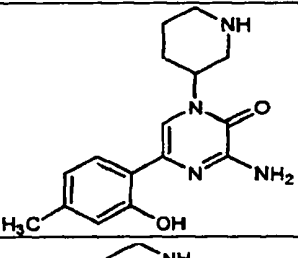
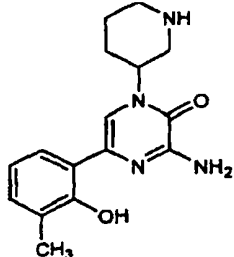
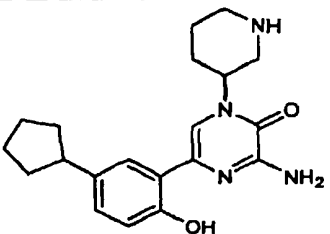
En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula VII es un compuesto en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

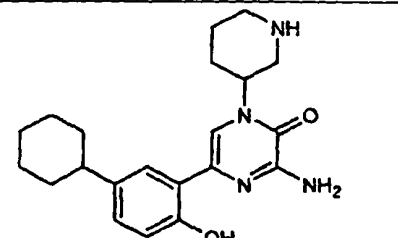
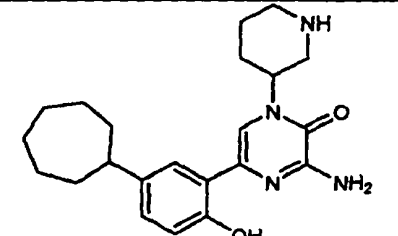
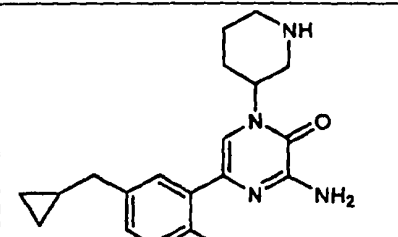
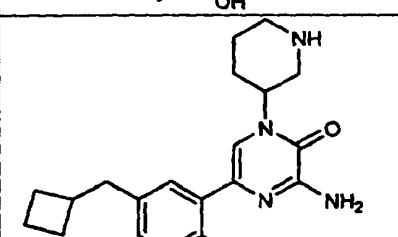
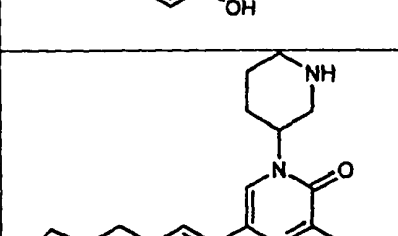
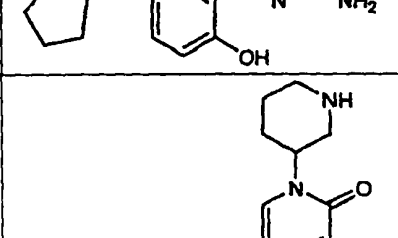
10 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo de compuestos mostrados en la tabla I a continuación:

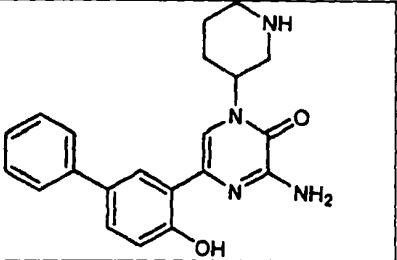
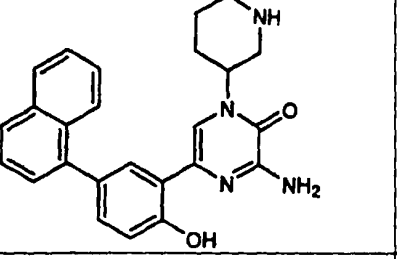
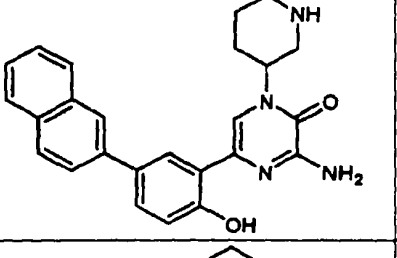
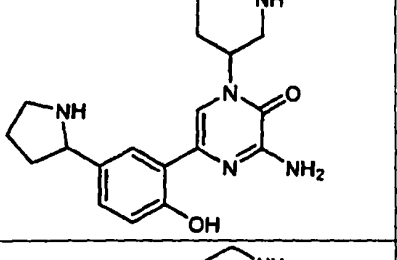
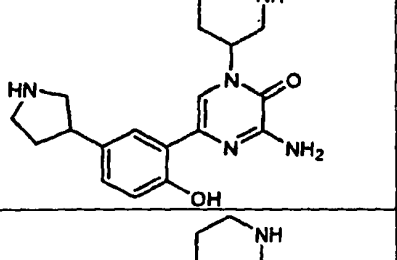
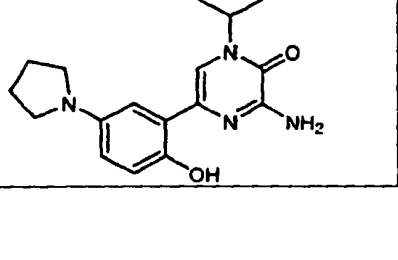
TABLA I

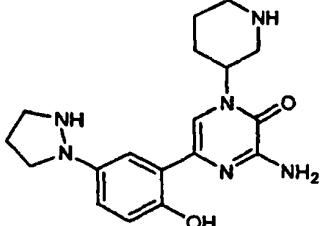
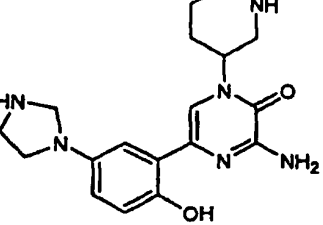
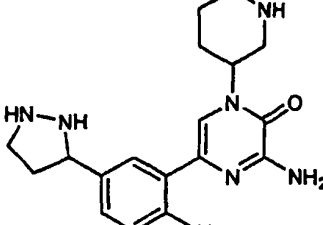
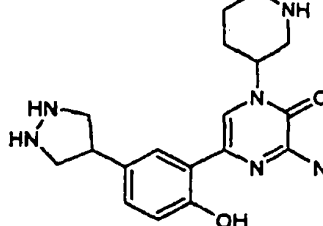
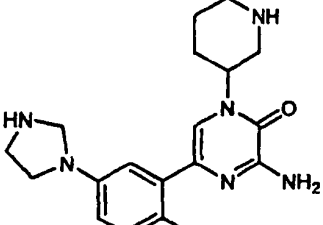
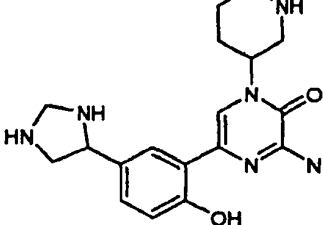
Ejemplo	Estructura	Nombre
1		3-amino-5-(2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
2		3-amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
3		3-amino-5-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
4		3-amino-5-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
5		3-amino-5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

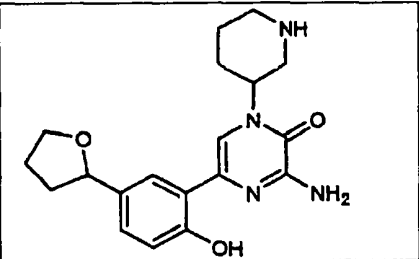
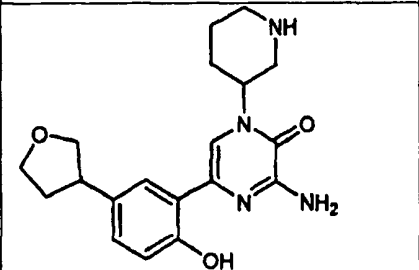
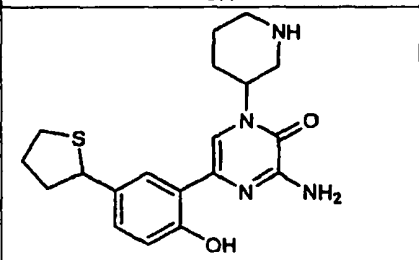
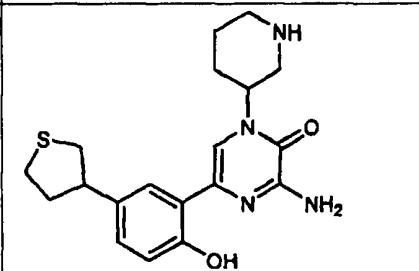
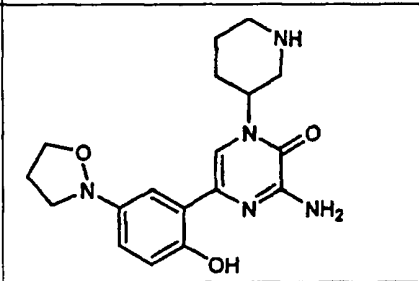
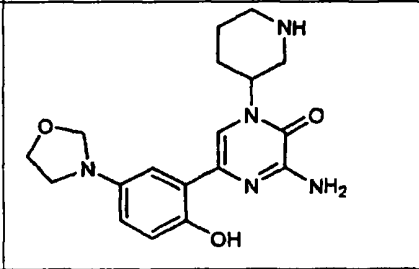
5 10	6		3-amino-5-(2-bromo-6-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15	7		3-amino-5-(5-bromo-2-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
20	8		3-amino-5-(4-bromo-2-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25	9		3-amino-5-(3-bromo-2-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
30	10		3-amino-5-(2-cloro-6-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35	11		3-amino-5-(5-cloro-2-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
40	12		3-amino-5-(4-cloro-2-hidroxfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

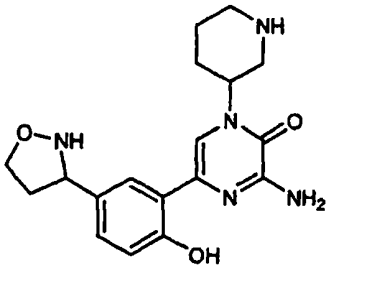
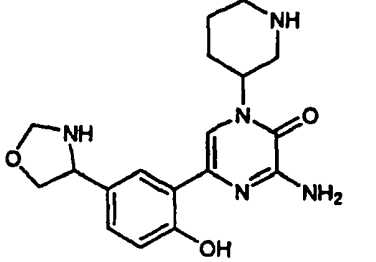
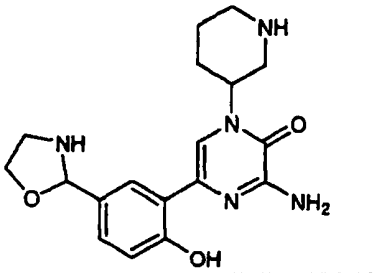
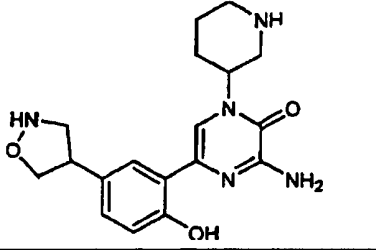
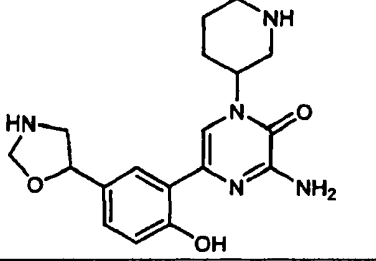
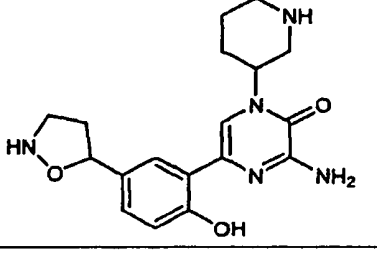
5 10	13		3-amino-5-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15 20	14		3-amino-5-(2-hidroxi-6-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25 30	15		3-amino-5-(2-hidroxi-5-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35 40	16		3-amino-5-(2-hidroxi-4-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45 50	17		3-amino-5-(2-hidroxi-3-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
55 60 65	18		3-amino-5-(5-ciclopentil-2-hidroxi-fenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

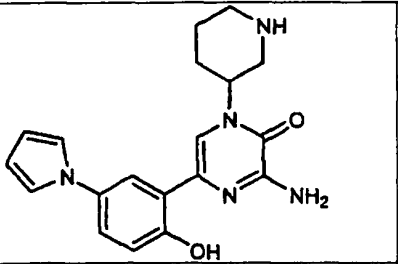
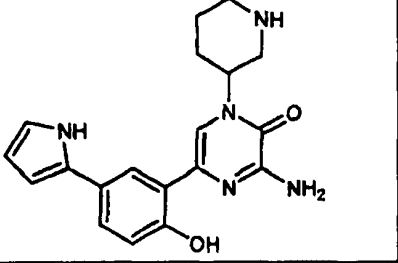
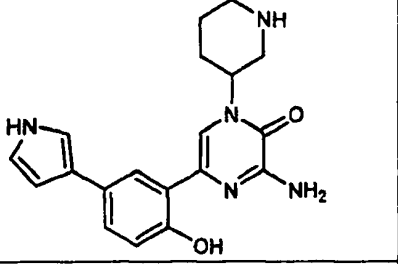
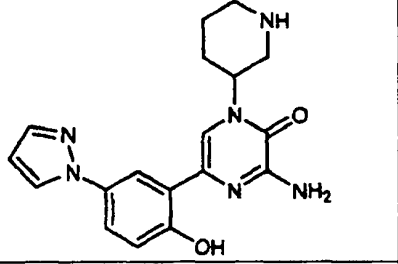
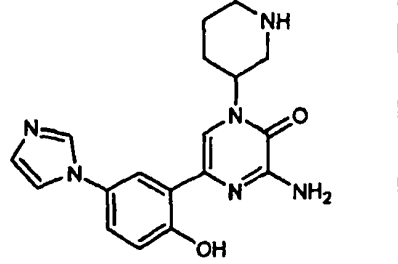
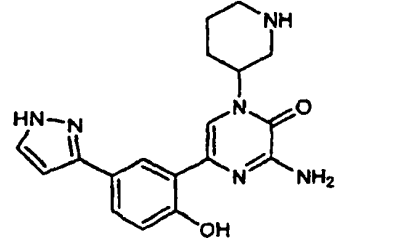
5 10	19		3-amino-5-(5-ciclohexil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15 20	20		3-amino-5-(5-cicloheptil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25 30	21		3-amino-5-(5-ciclopropilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35 40	22		3-amino-5-(5-ciclobutilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45 50	23		3-amino-5-(5-ciclopentilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
55 60	24		3-amino-5-(5-ciclohexilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

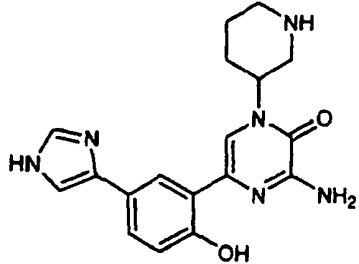
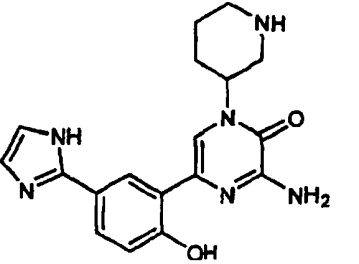
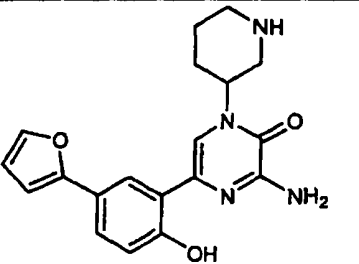
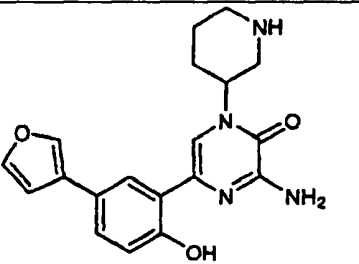
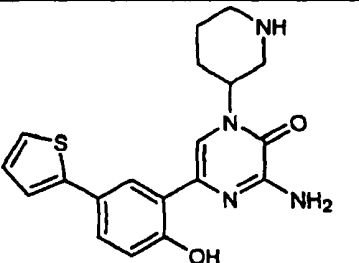
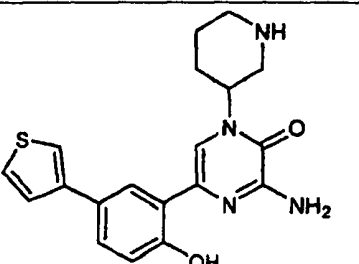
25		3-amino-5-(5-fenil-2-hidroxi-fenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
26		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1-naftil)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
27		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(2-naftil)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
28		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
29		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
30		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

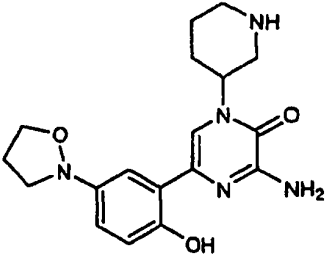
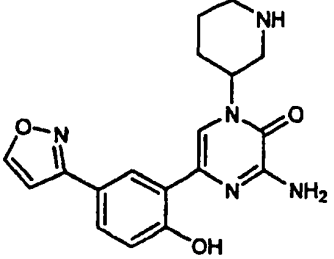
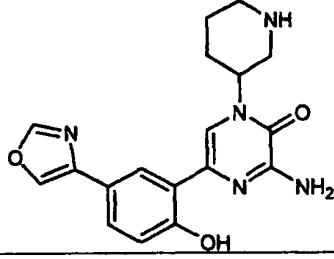
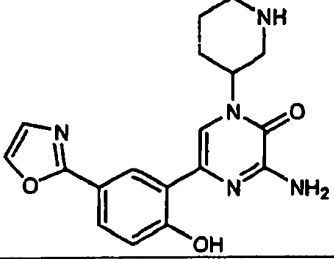
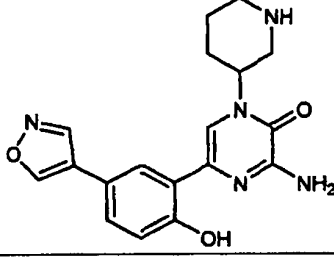
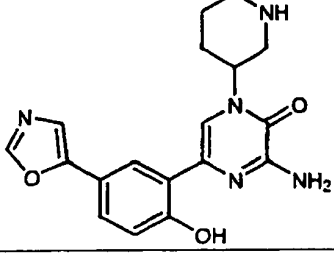
31		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-1-ifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
32		3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-1-ifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
33		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
34		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35		3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
36		3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

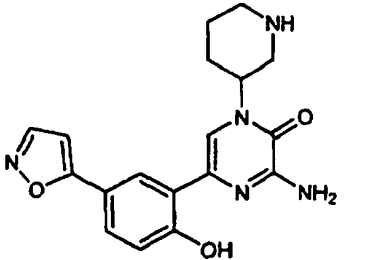
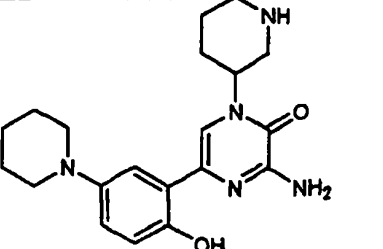
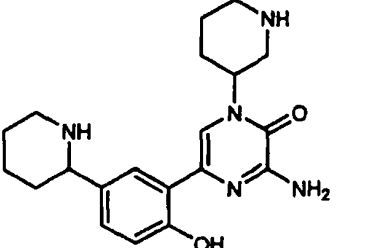
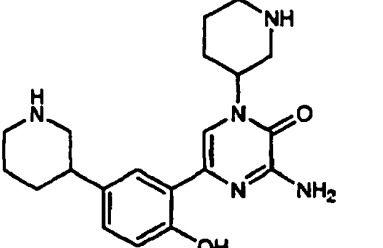
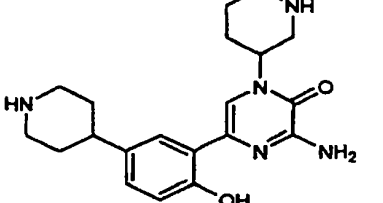
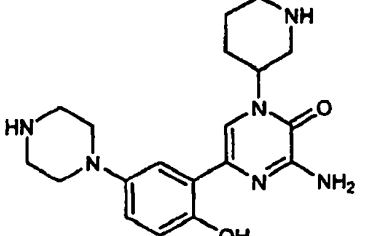
37		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
38		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrofuran-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
39		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrotien-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
40		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrotien-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
41		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
42		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

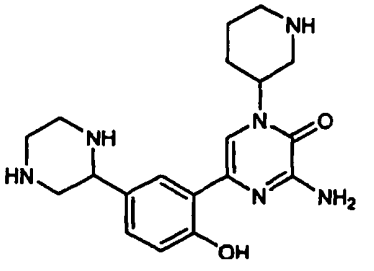
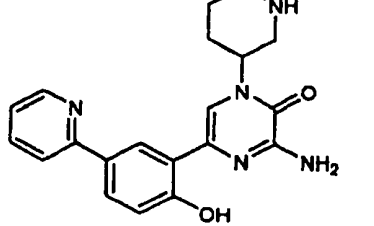
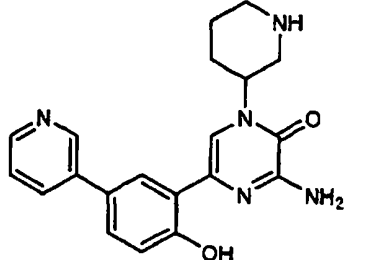
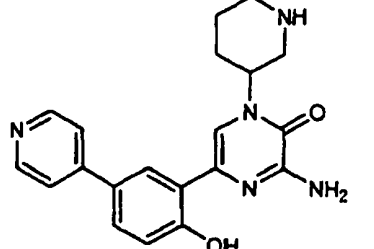
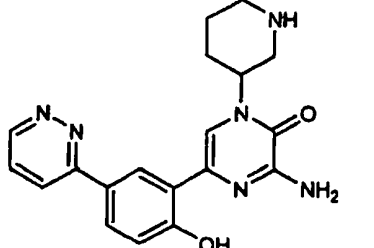
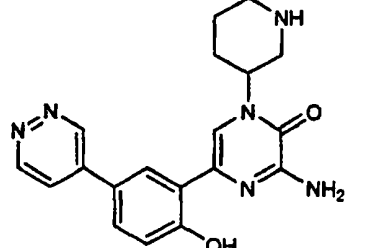
43		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-3-ifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
44		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
46		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-4-ifenil)-1-piperidin-3-yipirazin-2(1H)-ona
47		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-5-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
48		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-5-ifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

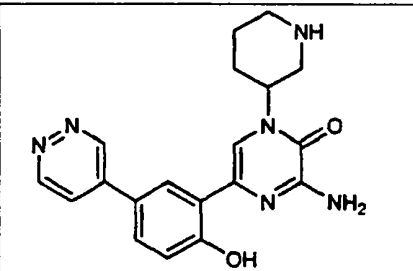
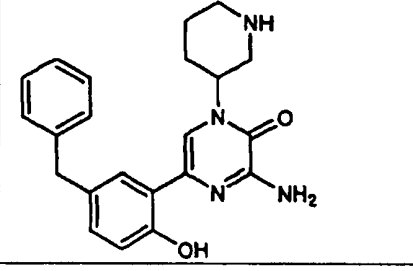
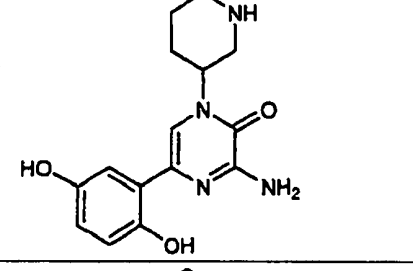
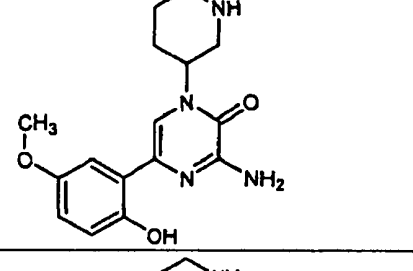
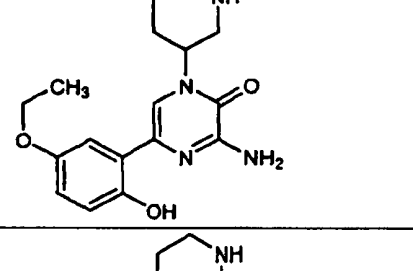
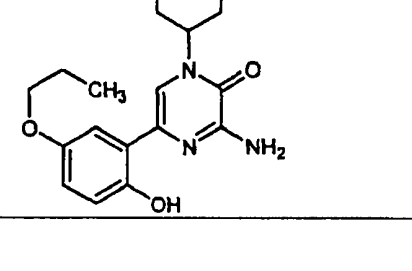
49		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
50		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirrol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
51		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirrol-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
52		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirazol-1-il)fenil]-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
53		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
54		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirazol-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

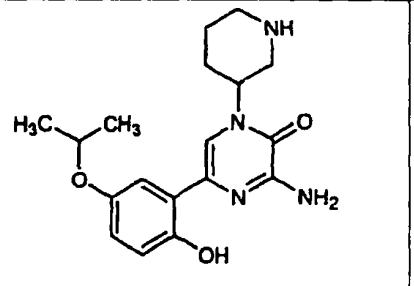
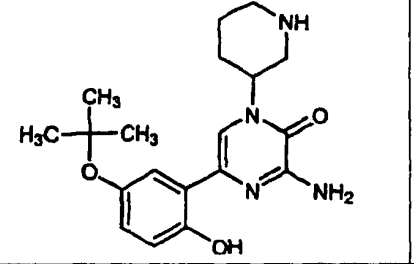
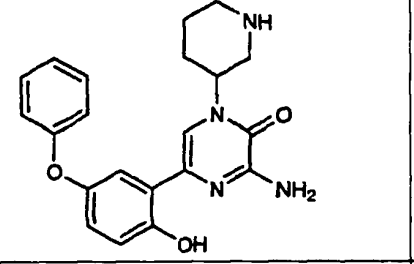
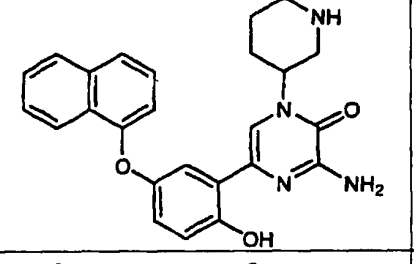
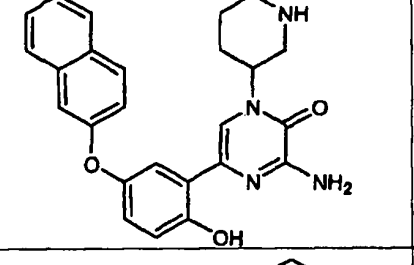
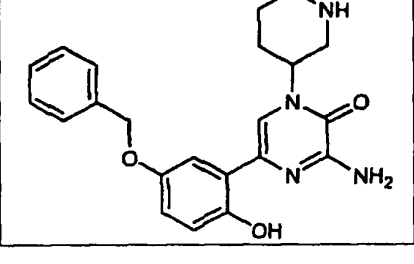
55		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
56		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
57		3-amino-5-[5-(2-furil)-2-hidroksifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
58		3-amino-5-[5-(3-furil)-2-hidroksifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
59		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tien-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
60		3-amino-5-(2-hidroxi-5-tien-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

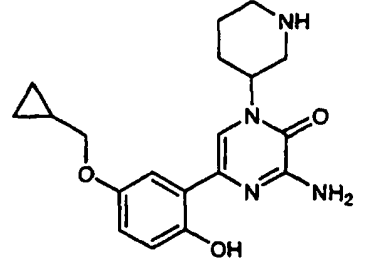
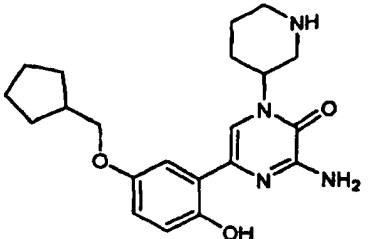
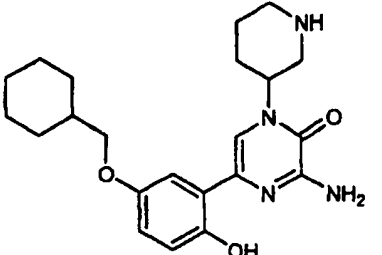
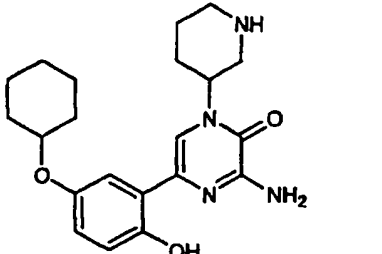
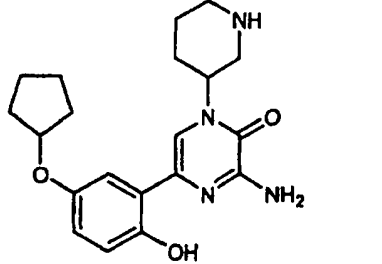
5 10	61		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15 20	62		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25 30	63		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35 40	64		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45 50	65		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
55 60	66		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

67		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-5-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
68		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
69		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
70		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
71		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
72		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperazin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

73		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperazin-2-ifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
74		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
75		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
76		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
77		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridazin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
78		3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridazin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

5 10	79		3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15 20	80		3-amino-5-(5-bencil-2-hidroxiifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25 30	81		3-amino-5-(2,5-dihidroxiifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35 40	82		3-amino-5-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45 50	83		3-amino-5-(5-etoxi-2-hidroxiifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
55 60	84		3-amino-5-(2-hidroxi-5-propoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

5 10	85		3-amino-5-(2-hidroxi-5-isopropoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
15 20	86		3-amino-5-(2-hidroxi-5-t-butoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
25 30	87		3-amino-5-(2-hidroxi-5-fenoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
35 40	88		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1-naftiloksi)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
45 50	89		3-amino-5-[2-hidroxi-5-(2-naftiloksi)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
55 60	90		3-amino-5-[5-(benciloksi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

91		3-amino-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
92		3-amino-5-[5-(ciclopentilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
93		3-amino-5-[5-(ciclohexilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
94		3-amino-5-[5-(ciclohexiloxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona
95		3-amino-5-[5-(ciclopentiloxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

### Definiciones

El término “hidrido” indica un átomo de hidrógeno individual (H). Este radical hidrido puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo o dos radicales hidrido pueden unirse a un átomo de carbono para formar un radical metileno (-CH<sub>2</sub>-).

El término “halógeno” indica átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término “carbonilo”, tanto si se usa sólo o con otros términos tales como “alquilcarbonilo”, indica -(C=O)-.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, tanto si se usa sólo o con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican -CO<sub>2</sub>H.

El término “sulfonilo”, tanto si se usa sólo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica el radical divalente -SO<sub>2</sub>-.

## ES 2 284 054 T3

El término “amido” cuando se usa por sí mismo o con otros términos tales como “amidoalquilo”, “N-monoalquilamido”, “N-monoarilamido”, “N,N-dialquilamido”, “N-alquil-N-arilamido”, “N-alquil-N-hidroxi-amido” y “N-alquil-N-hidroxi-amidoalquilo”, engloba un radical carbonilo sustituido con un radical amino.

5 Los términos “N-alquilamido” y “N,N-dialquilamido” indican grupos amido que se han sustituido con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente.

Los términos “N-monoarilamido” y “N-alquil-N-arilamido” indican radicales amido sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, y un radical arilo y uno alquilo.

10 El término “N-alquil-N-hidroxi-amido” engloba radicales amido sustituidos con un radical hidroxilo y con un radical alquilo.

15 Los términos “sulfamilo” o “sulfonamidilo” indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amino, formando una sulfonamida ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ). El radical amino puede sustituirse con restos alquilo y/o arilo para formar, por ejemplo, radicales “N-alquilsulfamilo”, “N-arilsulfamilo”, “N,N-dialquilsulfamilo”, y “N-alquil-N-arilsulfamilo”.

El término “amidino” indica un radical  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ .

20 El término “cianoamidino” indica un radical  $-\text{C}(=\text{N-CN})\text{NH}_2$ .

25 El término “alquilo”, usado solo o en otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilsulfonilo”, engloba radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono. Más preferidos son los radicales “alquilo inferiores” que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo), pentilo (incluyendo n-pentilo e isoamilo), hexilo, octilo y similares.

30 El término “cicloalquilo” engloba radicales que tienen de tres a diez átomos de carbono, e incluye radicales monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo, octahidroindilo, octahidropentaleno, biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, y biciclo[4.2.2]decilo.

35 El término “alquilcarbonilo” engloba radicales que tienen un radical carbonilo sustituido con un radical alquilo. Un ejemplo de un radical alquilcarbonilo es acetilo.

El término “alquiltio” engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de un radical alquiltio es metiltio ( $\text{CH}_3\text{S}-$ ).

40 El término “alquilsulfinito” engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un radical  $-\text{S}(=\text{O})-$  divalente. Un ejemplo de un radical alquilsulfinito es metilsulfinito ( $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})-$ ).

45 El término “alquilsulfonilo” engloba radicales alquilo tal como se definió anteriormente unidos a un radical sulfonilo divalente,  $-\text{SO}_2-$ .

El término “amidoalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con radicales amido.

50 El término “N-alquil-N-hidroxi-amidoalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con un radical N-alquil-N-hidroxi-amido.

El término “aminoalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con radicales amino.

El término “carboxialquilo” engloba radicales que tienen un resto carboxilo unido a un radical alquilo.

55 El término “haloalquilo” engloba radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo se sustituyen con halógeno tal como se definió anteriormente. Se engloban específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo, y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de bromo, cloro, o flúor en el radical. Los radicales dihaloalquilo pueden tener dos de los mismos átomos de halógeno o una combinación de radicales halógeno diferentes; los radicales polihaloalquilo pueden tener más de dos de los mismos átomos de halógeno o una combinación de radicales de halógeno diferentes.

60 El término “hidroxialquilo” engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, de los que cualquiera puede sustituirse con uno o más radicales hidroxilo.

65 Los términos “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” indican grupos amino que se han sustituido con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente.

## ES 2 284 054 T3

El término “alcoxilo” engloba radicales alquilo que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Ejemplos de radicales “alcoxilo” incluyen metoxilo y butoxilo.

El término “alcoxialquilo” engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono sustituidos por uno o más radicales alcoxilo teniendo cada uno de uno a aproximadamente diez átomos de carbono.

Los radicales “alcoxilo” o “alcoxialquilo” pueden sustituirse además con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro, o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo” o “haloalcoxialquilo”.

El término “alcoxicarbonilo” quiere decir un radical que contiene un radical alcoxilo, tal como se definió anteriormente, unido mediante un átomo de oxígeno a un radical carbonilo. Ejemplos de tales radicales alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo.

El término “alcoxicarbonilalquilo” engloba radicales que tienen un resto alcoxicarbonilo, sustituido tal como se definió anteriormente por un radical alquilo. Ejemplos de tales radicales alcoxicarbonilalquilo incluyen metoxicarboniletilo  $-(\text{CH}_2)_2(\text{O}=\text{C})\text{OCH}_3$  y t-butoxicarboniletilo  $-(\text{CH}_2)_2(\text{O}=\text{C})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$

El término “alquilaminoalquilo” engloba radicales aminoalquilo en los que el átomo de nitrógeno se sustituye con un radical alquilo.

El término “alquilcarbonilalquilo” indica un radical alquilo sustituido con un radical “alquilcarbonilo”.

El término “alquenilo”, usado solo o en otros términos tales como “haloalquenilo”, engloba radicales lineales o ramificados insaturados que tienen de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y similares.

El término “cicloalquenilo” engloba radicales insaturados que tienen de tres a diez átomos de carbono y contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, e incluye radicales monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos. Ejemplos de radicales cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, decahidronaftenilo, hexahidroindenilo, hexahidropentalenilo, biciclo[2.1.0]pentenilo, biciclo[1.1.1]pentenilo, biciclo[2.1.1]hexenilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[3.1.1]heptenilo, biciclo[3.2.1]octenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, y biciclo[4.2.2]decenilo.

El término “alquinilo”, usado solo o en otros términos tales como “haloalquinilo”, engloba radicales lineales o ramificados insaturados que tienen de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono y contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

El término “arilo”, solo o en combinación, quiere decir un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que al menos uno de los anillos es aromático, y en el que tales anillos pueden unirse juntos en una manera colgante o pueden condensarse. Ejemplos de radicales arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indilo, y bifenilo. Los restos arilo, solos o en combinación, pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, y carboxilo.

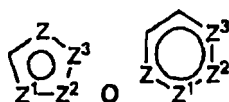
El término “aralquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, fenetilo, y difenetilo.

El término “arilsulfonilo” engloba radicales arilo tal como se definió anteriormente, unidos a un radical sulfonilo.

El término “acilo”, tanto si se usa solo o en un término tal como “acilamino”, indica un radical que se proporciona por el residuo tras la eliminación de hidroxilo a partir de un ácido orgánico.

El término “acilamino” engloba un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de un radical “acilamino” es acetilamino  $(\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ .

El término “heterocíclico” o “heterociclo” quiere decir un sistema carbocíclico de mono anillo o múltiples anillos saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono en el sistema se reemplazan por nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno. El término “heterocíclico” engloba grupos “heteroarilo”, que quiere decir un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que al menos uno de los anillos es aromático, en el que tales anillos pueden unirse juntos en una manera colgante o pueden condensarse, y en el que uno o más átomos de carbono en el sistema se reemplazan por nitrógeno, azufre, fósforo, y/o oxígeno. “Heterocíclico” incluye, por ejemplo, las siguientes estructuras:



## ES 2 284 054 T3

en las que Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> son independientemente carbono, azufre, fósforo, oxígeno, o nitrógeno, con la condición de que uno de Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> es diferente de carbono, pero no es oxígeno o azufre cuando se une a otro átomo Z mediante un doble enlace o cuando se une a otro átomo de oxígeno o azufre. Además, se entiende que los sustituyentes opcionales se unen a Z, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> sólo cuando cada uno es carbono. Por ejemplo, el término “heterociclilo”  
5 engloba cada uno de los siguientes grupos, aunque esta lista no pretende limitar la definición a estos grupos solamente: furanilo; tienilo; pirrolilo; 2-isopirrolilo; 3-isopirrolilo; pirazolilo; 2-isoimidazolilo; 1,2,3-triazolilo; 1,2,4-triazolilo; 1,2-ditiolilo; 1,3-ditiolilo; 1,2,3-oxatiolilo; isoxazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; 1,2,3-oxadiazolilo; 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; 1,2,3,4-oxatriazolilo; 1,2,3,5-oxatriazolilo; 1,2,3-dioxazolilo; 1,2,4-dioxazolilo; 1,3,2-dioxazolilo; 1,3,4-dioxazolilo; 1,2,5-oxatiazolilo; 1,3-oxatiolilo; 1,2-piranilo; 1,4-piranilo;  
10 1,2-piranonilo; 1,4-piranonilo; 1,2-dioxinilo; 1,3-dioxinilo; piridilo; piridazilo; pirimidilo; pirazinilo; piperazilo; 1,3,5-triazinilo; 1,2,4-triazinilo; 1,2,3-triazinilo; 1,2,4-oxazinilo; 1,3,2-oxazinilo; 1,3,6-oxazinilo; 1,2,6-oxazinilo; 1,4-oxazinilo; o-isoxazinilo; p-isoxazinilo; 1,2,5-oxatiazinilo; 1,4-oxazirilo; o-isoxazinilo; p-isoxazinilo; 1,2,5-oxatiainzilo; 1,2,6-oxatiainzilo; 1,4,2-oxadiainzilo; 1,3,5,2-oxadiainzilo; morfolino; azepinilo; oxepinilo; tiepinilo; 1,2,4-diazepinilo; benzofuranilo; isobenzofuranilo; benzotiofuranilo; isobenzotiofuranilo; indolilo; indoleninilo; 2-isobenzazolilo;  
15 1,5-pirindinilo; pirano[3,4-b]pirrolilo; isoindazolilo; indoxazinilo; benzoxazolilo; antranililo; 1,2-benzopiranilo; quinolilo; isoquinolilo; cinolilo; quinazolilo; naftiridilo; pirido[3,4-b]piridilo; pirido[3,2-b]piridilo; pirido[4,3-b]piridilo; 1,3,2-benzoxazilo; 1,4,2-benzoxazilo; 2,1,3-benzoxazilo; 3,1,4-benzoxazilo; 1,2-benzoisoxazilo; 1,4-benzoisoxazilo; carbazolilo; xantenilo; acridinilo; purinilo; tiazolidilo; piperidilo; pirrolidilo; 1,2-dihidroazinilo; 1,4-dihidroazinilo; 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-diazinilo; perhidro-1,4-diazinilo; 1,2-tiapiranilo; y 1,4-tiapiranil. Los restos heterocíclicos, solos  
20 o en combinación, pueden sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por amino, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, y carboxilo.

El término “heteroarilo” engloba también radicales en los que los radicales heterocíclicos se condensan con radicales arilo tal como se definen en el presente documento. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen  
25 benzofurano, benzotiofeno, y similares.

El término “heterocicloalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con heterocíclicos tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

30 Los términos bencilo y fenilmetilo son intercambiables.

Las frases “tratamiento de combinación”, “administración conjunta”, “administración con”, o “tratamiento conjunto”, al definir el uso de un agente inhibidor de IKK-2 selectivo en combinación con otro agente terapéutico tal como otro agente analgésico, pretende englobar la administración de cada agente en una manera secuencial en un régimen que puede proporcionar efectos beneficiosos de la combinación del fármaco, y pretende también englobar la  
35 administración conjunta de estos agentes en una manera sustancialmente simultánea, tal como en un dispositivo de dosis o cápsula individual que tiene una proporción fija de estos agentes activos o en un dispositivo de dosis o cápsulas separadas múltiples para cada agente, en los que los dispositivos de dosis o cápsulas separadas pueden cogerse juntos al mismo tiempo, o tomarse en un periodo de tiempo suficiente para recibir un efecto beneficioso de ambos agentes  
40 constituyentes de la combinación.

El término “sujeto” para fines de tratamiento incluye cualquier sujeto animal o humano que está en necesidad de prevención de, o que tiene dolor, inflamación y/o uno cualquiera de los trastornos conocidos asociados con las inflamaciones. El sujeto es normalmente un sujeto humano.  
45

La frase “combinación terapéutica” tal como se usa en el presente documento se refiere a la combinación de dos o más compuestos terapéuticos y, opcionalmente, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables usados para proporcionar formas de dosificación que producen un efecto beneficioso de cada compuesto terapéutico en el sujeto en el tiempo deseado, tanto si los compuestos terapéuticos se administran simultáneamente de manera sustancial, o  
50 secuencialmente.

La frase “terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto terapéutico, o cantidades de compuestos terapéuticos combinados en tratamiento de combinación. La cantidad o cantidades combinadas logran una o más de las metas de evitar, inhibir, reducir o eliminar la inflamación o enfermedad o estado relacionado con la inflamación. Se espera que una cantidad “terapéuticamente eficaz” de cada agente en una tratamiento de combinación sea inferior a una cantidad usada en un tratamiento que usa un agente por sí mismo, evitando así mientras efectos secundarios adversos asociados normalmente con tratamientos alternativos, concretamente monoterapia de dosis superior de cada agente por sí mismo.  
55

Los términos “tratando” o “tratar” quieren decir calmar los síntomas, eliminar la causalidad en una base permanente o bien temporal, o evitar o reducir la aparición de síntomas en un sujeto. El término “tratamiento” incluye calmar, eliminar la causalidad de o prevención del de dolor y/o inflamación asociada con, pero no limitada a, cualquiera de la enfermedades o trastornos descritos anteriormente.  
60

Las sales farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I incluyen la adición ácida y las sales de base de las mismas.  
65

## ES 2 284 054 T3

Las sales de adición ácida adecuada se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodohidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Las hemisales de ácidos y bases pueden formarse también, por ejemplo, sales hemicálcicas y de hemisulfato.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos: (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con la base o ácido deseado; (ii) eliminando un grupo protector lábil ácido o base de un precursor adecuado de el compuesto de fórmula I o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando la base o ácido deseado; o (iii) convirtiendo una sale del compuesto de fórmula I a otra mediante reacción con una base o ácido apropiado por medio de una columna de intercambio iónico adecuada. Las tres reacciones se llevan a cabo normalmente en disolución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse evaporando del disolvente. El grado de de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

Se incluyen en el alcance de la invención, complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen también complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para un repaso de tales compuestos, véase Haleblian, J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288 (1975).

A continuación en el presente documento todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I tal como se definió anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los hábitos de cristal y polimorfos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se define continuación en el presente documento y compuestos isotópicamente marcados de fórmula I.

Tal como se ha indicado, los denominados profármacos de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto y absorción posterior, se convierte en una especie activa *in vivo* mediante algunos procedimientos, tales como un procedimiento metabólico. Otros productos del procedimiento de conversión se disponen fácilmente por el cuerpo. Los profármacos más preferidos son aquellos que implican un procedimiento de conversión que produce productos que se aceptan generalmente como seguros.

Los profármacos según la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnicas como "prorrestos".

Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen: (i) en los que el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de ácido a carboxílico (-CO<sub>2</sub>H), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad del ácido carboxílico del compuesto de fórmula I se reemplaza por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; (ii) en los que el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto de fórmula I se reemplaza por un alcanoiloximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y (iii) en los que el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR en las que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, tal como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula I se reemplaza/n por un alcanoil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

Ejemplos adicionales de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Se incluyen también en el alcance de la invención, metabolitos de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen: (i) en el que el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ ); (ii) en el que el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxilo, un derivado hidroxilo del mismo ( $-\text{O} \rightarrow -\text{OH}$ ); (iii) en el que el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado aminos secundario del mismo ( $-\text{NR}^a\text{R}^b \rightarrow -\text{NHR}^a$  o  $-\text{NHR}^b$ ); (iv) en el que el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ( $-\text{NHR} \rightarrow -\text{NH}_2$ ); (v) en el que el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ); y (vi) en el que el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$ ).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alqueno o alqueniilo, los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos son posibles. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de energía baja, puede producirse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Este puede tomar la forma de tautomerismo protónico en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

Se incluyen en el alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. Se incluyen también adición ácida o sales de base en los que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión quiral (HPLC quiral).

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula I contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tales como *l*-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos de los diastereoisómeros convertidos al (a los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, normalmente del 2 al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido permite la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por cualquier técnica convencional conocida por los expertos en la técnica.

La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina naturalmente.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos de fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de sustratos y/o fármacos. Los isótopos radioactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y  $^{14}\text{C}$  son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección rápidos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , pueden ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET, "Positron Emission Topography") para examinar la ocupación del receptor por sustrato.

## ES 2 284 054 T3

Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnicas o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

5

Los solventes farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, o d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de la invención destinados para su uso farmacéutico pueden administrarse como productos amorfos o cristalinos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como lechos sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radiofrecuencia puede usarse para este fin.

Generalmente, los compuestos de la invención pueden administrarse como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “excipiente” se usa en el presente documento para describir cualquier componente diferente al/a los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como una combinación de los mismos). Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden usarse en tratamientos conjuntos, parcial o completamente, en lugar de otros tratamientos antiinflamatorios convencionales, tales como junto con otros inhibidores de IKK-2, esteroides, AINE, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB<sub>4</sub> e inhibidores de hidrolasa LTA<sub>4</sub>.

25

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su fabricación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

30

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen material particulado, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), chicles, materiales multi y nanoparticulados, geles, disolución sólida, liposomas, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

35

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

40

Los compuestos de la invención pueden usarse también en formas farmacéuticas de disgregación rápida, disolución rápida tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 (2001).

45

Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1% hasta el 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente desde el 5% hasta el 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde el 1% hasta el 25% en peso, preferiblemente desde el 5% hasta el 20% en peso de la forma farmacéutica.

55

Generalmente se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

60

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde el 0,2% hasta el 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde el 0,2% hasta el 1% en peso del comprimido.

65

## ES 2 284 054 T3

Los comprimidos contienen también generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato sódico de estearilo, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde el 0,25% hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,5% hasta el 3% en peso del comprimido.

Otros componentes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

A modo de ejemplo, los comprimidos contienen hasta aproximadamente el 80% del fármaco, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso de disgregante, y desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o partes de las mezclas pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco o en fusión, congelarse en estado fundido, o extruirse antes de preparar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede incluso encapsularse.

Las películas consumibles por vía oral para uso veterinario o humano son normalmente formas farmacéuticas de película delgada hinchables en agua o solubles en agua en capas que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden normalmente un compuesto de fórmula I, un polímero de formación de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante y un agente de modificación de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula I puede ser insoluble o soluble en agua. Un compuesto soluble en agua comprende normalmente desde el 1% hasta el 80% en peso, más normalmente desde el 20% hasta el 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción superior de la composición, normalmente hasta el 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede estar en la forma de perlas de material multiparticulado.

El polímero de formación de película puede seleccionarse de proteínas, polisacáridos naturales, o hidrocoloides sintéticos y está presente normalmente en el intervalo del 0,01% al 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros componentes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes de estimulación salivar, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.

Las películas según la invención se preparan normalmente mediante secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas en un papel o soporte de apoyo desprendible. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, normalmente una secadora recubridora combinada, o mediante liofilización o extracción a vacío.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente estadounidense número 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas pueden encontrarse en Verma *et al.*, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en la publicación PCT número WO 00/35298.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH desde 3 hasta 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que va a usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos, estéril.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede llevarse a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

## ES 2 284 054 T3

Puede aumentarse la solubilidad de los compuestos de fórmula I usados en la preparación de disoluciones parenterales mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

5 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de ácido  
10 poli(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención pueden administrarse también tópicamente a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o por vía transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas,  
15 fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración; véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J Pharm Sci*, 88(10), 955-958 (1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™ Bioject™, etc.).  
20

Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para ser de liberación y/o inmediata modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.  
25

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en la forma de un polvo seco (o bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una nebulización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.  
30

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del compuesto/de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico y un ácido oligoláctico.  
35

Antes de su uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación (normalmente inferior a 5  $\mu\text{m}$ ). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración adecuado, tal como molienda con chorros en espiral, molienda con chorros en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.  
40

Pueden formularse cápsulas (compuestas, por ejemplo, por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), envases de tipo blister o cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del funcionamiento tal como I-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en la forma del monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.  
45

Una formulación de disolución adecuada para su uso en un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una nebulización fina puede contener desde 1  $\mu\text{g}$  hasta 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar desde 1 hasta 100  $\mu\text{l}$ . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en vez de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.  
50

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención destinadas para la administración por inhalación/intranasal.  
55

Las formulaciones para la administración por inhalación/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.  
60

En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención están dispuestas normalmente para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene desde 20 hasta 1000  $\mu\text{g}$  del compuesto de fórmula I. La  
65

## ES 2 284 054 T3

dosis diaria global normalmente estará en el intervalo de 100  $\mu$ g a 10 mg que puede administrarse en una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

10 Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, normalmente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma de gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

20 Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

30 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclo-dextrinas y derivados adecuados de las mismas o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

35 Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas usadas más comúnmente para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, tales como las descritas en la publicación PCT número WO 98/55148.

40 Dado que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del alcance de la presente invención que pueden combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, en la forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

45 Tal kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I según la invención, y medios para contener por separado dichas composiciones, tal como un envase, botella dividida o sobre de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un envase de tipo blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

50 Tales kit son particularmente adecuados para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para ajustar la dosis de las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y puede dotarse con un denominado recordatorio.

55 La cantidad de los compuestos terapéuticamente activos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo u estado médico del sujeto, la gravedad de la inflamación o trastorno relacionado con la inflamación, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado, y por tanto, puede variar ampliamente. Las composiciones farmacéuticas pueden contener principios activos en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 7,0 a 350 mg. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en una a cuatro dosis al día. En el caso de estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada dos a cuatro veces al día.

65 Sin embargo, ha de entenderse que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración y tasa de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a tratamiento.

## ES 2 284 054 T3

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como bebés y ancianos.

5 Para evitar cualquier duda, las referencias en el presente documento a “tratamiento” incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

“DMF” es N,N-dimetilformamida.

10 “DMSO” es dimetilsulfóxido.

“ESI” es espectrometría de masas de ionización por electropulverización.

15 “HATU” es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

“HBTU” es O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

“EMAR” es espectrometría de masas de alta resolución.

20 “RMN” es resonancia magnética nuclear.

“Ph” es fenilo.

25 “d.i.” es diámetro interno.

“EtOAc” es acetato de etilo.

“TFA” es ácido trifluoroacético.

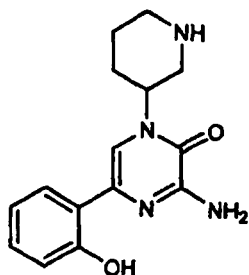
30

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

35 *3-amino-5-(2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona*

40



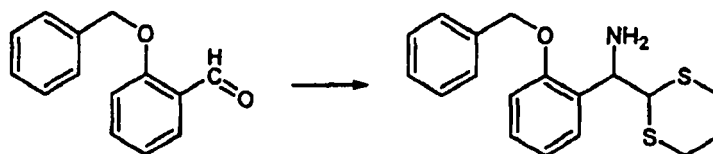
45

50

#### Etapa 1

*Preparación de (2-(benciloxi)fenil)(1,3-ditiano-2-il)metanamina*

55



60

65

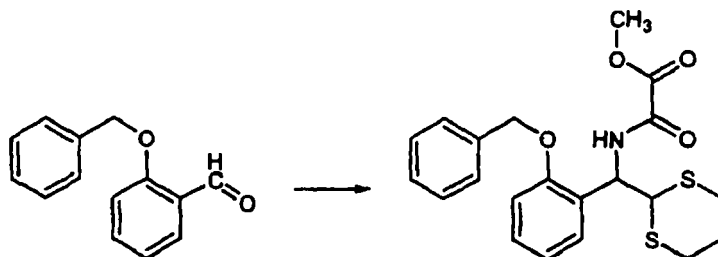
Se añadió lentamente a una disolución enfriada (0°C) de 1,3-ditiano (1,31 g) en THF (10 ml), n-BuLi (1,9 M en hexanos, 6,0 ml) mediante una jeringa. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a 0°C. En un matraz separado, se añadió lentamente LHMDS (1,0 M en THF, 10 ml) a una disolución enfriada (0°C) de 2-benciloxibenzaldehído (2,10 g) en THF (20 ml). Se agitó la disolución resultante 1 h a 0°C. Se añadió entonces lentamente el ditiano litado

## ES 2 284 054 T3

generado anteriormente mediante una cánula. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego se extinguió mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo:hexanos 1,5:1) para dar el compuesto del título como un aceite extremadamente viscoso.

### Etapa 2

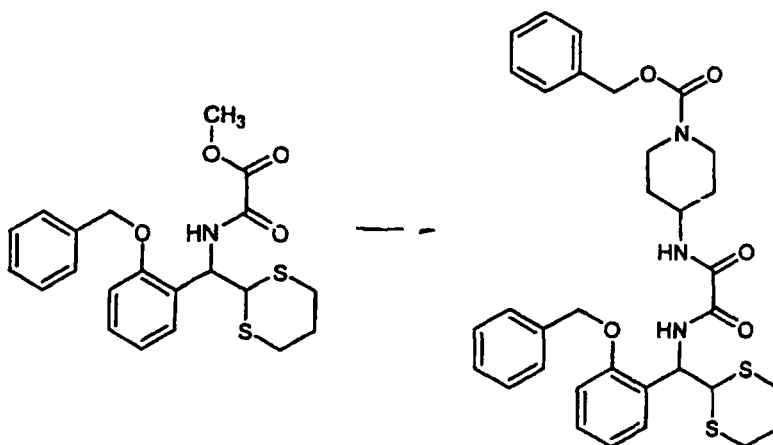
Preparación de ((2-(benciloxi)fenil)(1,3-ditian-2-il)metilcarbamóil)formiato de metilo



Se calentó una mezcla de ((2-(benciloxi)fenil)(1,3-ditian-2-il)metanamina de la etapa 1 (2,4 g) y oxalato de dimetilo (2,6 g) a  $55^\circ\text{C}$  en metanol (50 ml) bajo  $\text{N}_2$  durante 60,5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 ml) y se aisló el producto sólido blanco mediante filtración a vacío, lavando repetidamente con metanol:agua 1:1. Secando en un horno de vacío a  $70^\circ\text{C}$  se proporcionó el compuesto del título como un sólido pulverulento blanco.

### Etapa 3

Preparación de 4-[[[2-(benciloxi)fenil](1,3-ditian-2-il)metil]amino](oxo)acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

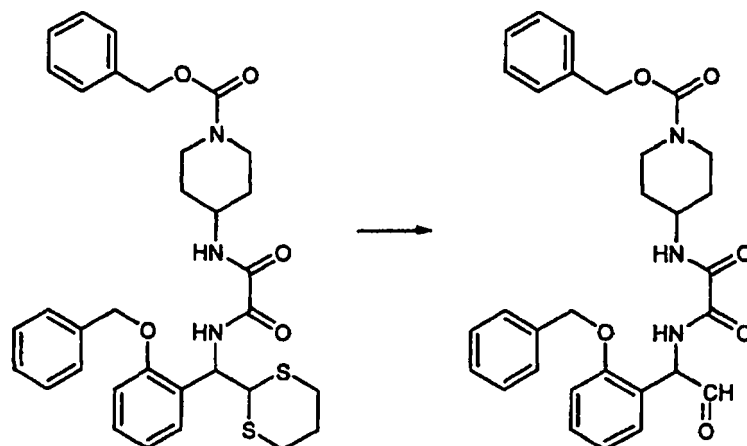


Se calentó una mezcla de ((2-(benciloxi)fenil)(1,3-ditian-2-il)metilcarbamóil)formiato de metilo de la etapa 2 (2,09 g) y 1-benciloxicarbonil-3-aminopiperidina (1,405 g) en acetato de etilo (25 ml) a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche, luego a  $75^\circ\text{C}$  durante 5,5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con hexanos (25 ml) y se aisló un sólido blanco mediante filtración a vacío, lavando repetidamente con hexanos:acetato de etilo 1:1. Debido a la presencia del producto deseado en el filtrado, se concentró el filtrado y se combinó con el sólido filtrado. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía de resolución rápida (diclorometano:acetonitrilo 20:1 a 10:1) para dar un sólido blanco.

## ES 2 284 054 T3

### Etapa 4

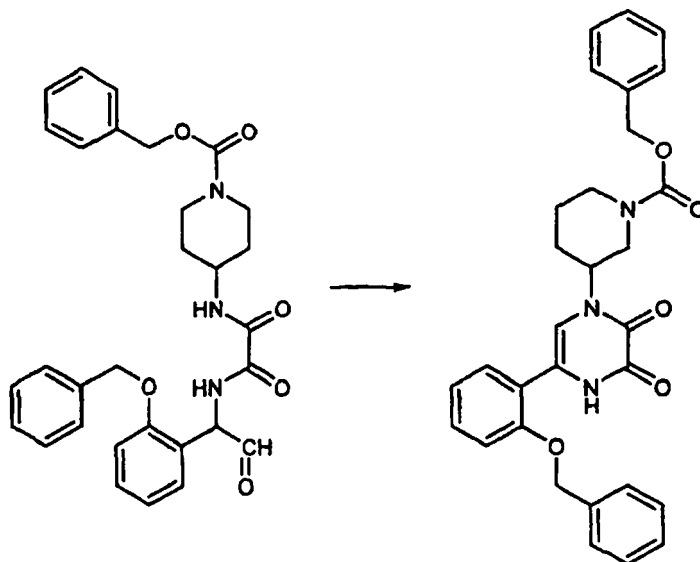
Preparación de 4-[[[1-[2-(benciloxi)fenil]-2-oxoetil]amino](oxo)acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añadió a una disolución enfriada (-30°C) de 4-[[[2-(benciloxi)fenil](1,3-ditian-2-il)metil]amino](oxo)acetil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 3 (1,65 g) en diclorometano (75 ml), una disolución de hexacloroantimoniato de metilbis(metiltio)sulfonio (4,56 g) en diclorometano (50 ml) mediante cánula durante 10 min., manteniendo una temperatura de baño de enfriamiento inferior a -32°C (véase Prato *et al.* (1982) *Synthesis* págs. 679-80). Se agitó la reacción durante 5 min., luego se extinguió vertiéndola sobre NaOH 1 M (250 ml). Se diluyó la mezcla bifásica con diclorometano (100 ml) y se separaron las fases. Se extrajeron la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de resolución rápida (diclorometano:acetonitrilo 10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título como un sólido color crema.

### Etapa 5

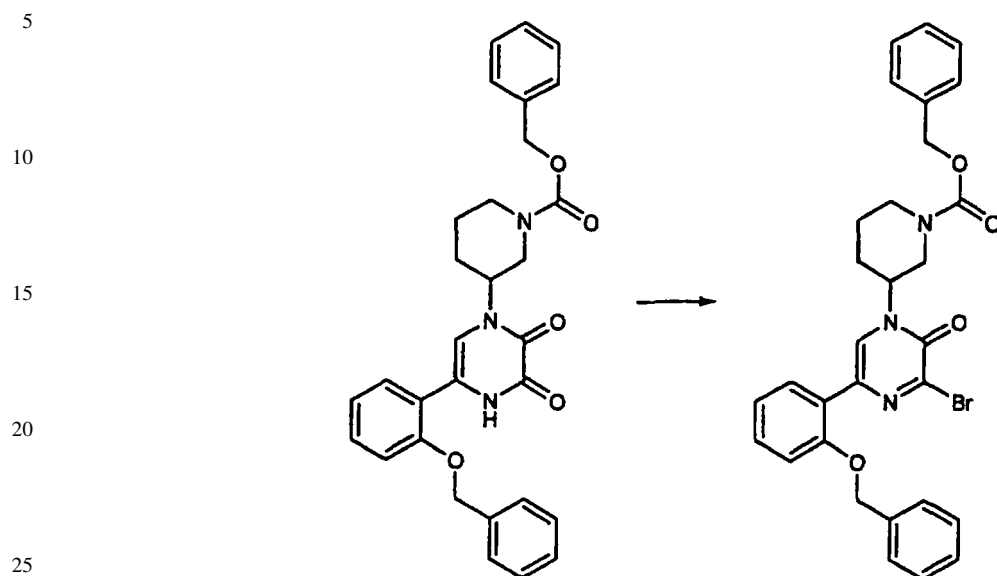
Preparación de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-2,3-dioxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



Se añadió a una suspensión del aldehído preparado en la etapa 4 (1,05 g) en ácido acético (16 ml), una disolución de ácido trifluoroacético:anhídrido trifluoroacético:ácido acético (3,3 ml, 0,6:1,1:4,4). Se calentó la suspensión resultante durante 70 minutos en un microondas a 110°C. Se añadió 1 ml adicional de la disolución de ácido trifluoroacético:anhídrido trifluoroacético:ácido acético y se calentó la mezcla 25 min. adicionales a 110°C en el microondas (véase Fleitz *et al.* (2000) *Synth. Commun.* 30, págs. 3171-80). Se concentró entonces la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el aceite bruto con una pequeña cantidad de diclorometano y se trató con piridina (1 ml). Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía de resolución rápida (acetonitrilo:diclorometano 1,5:1) para dar un sólido ligeramente espumoso de color melocotón.

## Etapa 6

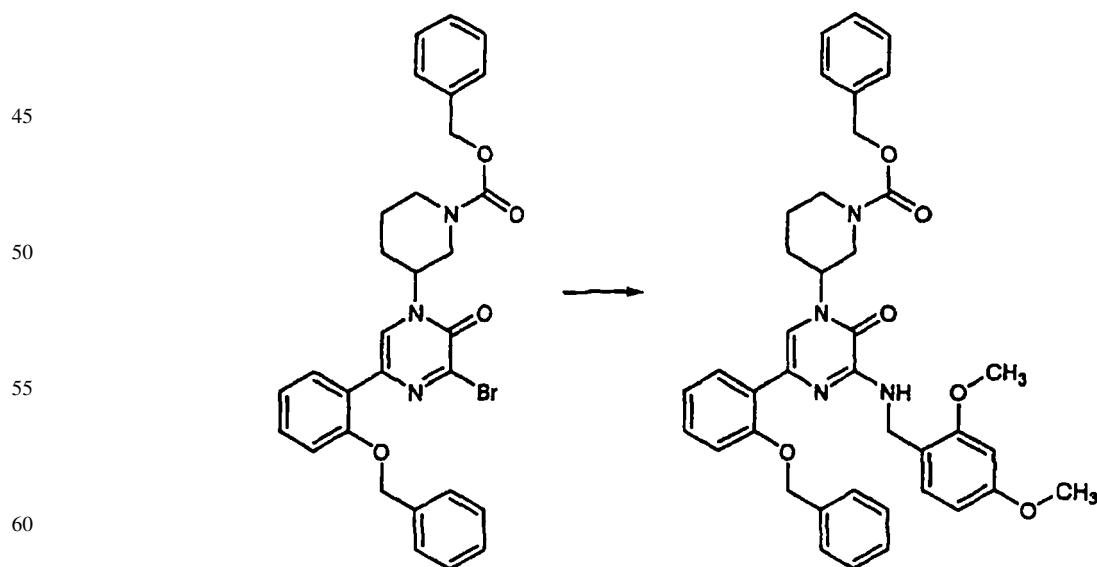
Preparación de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



30 Se añadió a una suspensión de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-2,3-dioxo-3,4-dihidropirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 5 (0,49 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,83 ml) en  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno (8 ml) bajo  $N_2$ , una disolución de POBr<sub>3</sub> en  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno (2 M, 1,3 ml). Se calentó la mezcla resultante 1,75 h a 120°C en el microondas. Se templó la reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y se diluyó con diclorometano (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secaron (MgSO<sub>4</sub>) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (hexanos: acetato de etilo 2,5:1 a 2:1) para dar un polvo amarillo.

## Etapa 7

40 Preparación de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo



65 Se calentó una disolución de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-3-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 6 (0,1294 g) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,34 ml) en acetonitrilo (5 ml) a 110°C durante 1 h en un microondas. Se aisló el compuesto del título mediante cromatografía de resolución rápida (hexanos:acetato de etilo 2:1) para dar un sólido amarillo claro.

## Etapa 8

Preparación de 5-[2-(benciloxi)fenil]-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

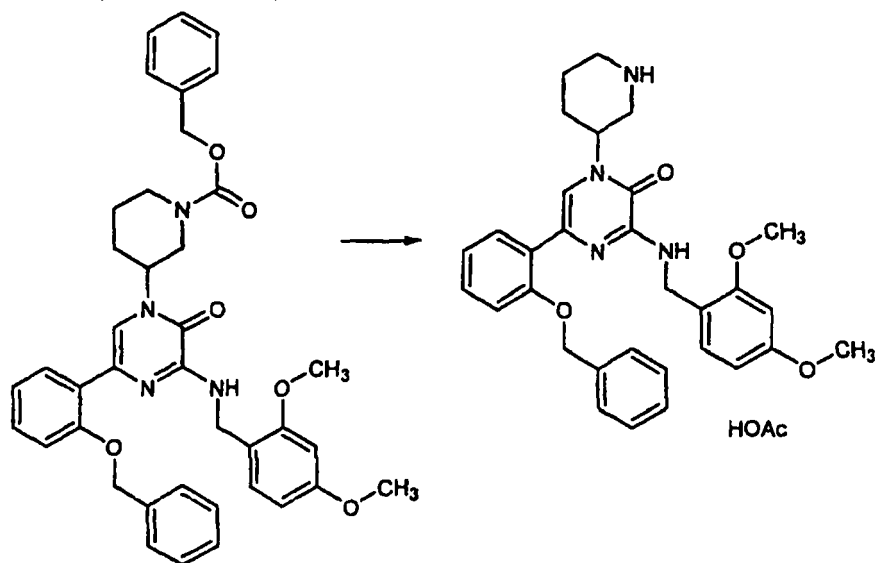
5

10

15

20

25



Se añadió a una disolución de 3-[5-[2-(benciloxi)fenil]-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 7 (0,1182 g) y 1,3-ciclohexadieno (0,17 ml) en etanol:ácido acético (3 ml:0,3 ml), Pd/C (0,1115 g, 10% en peso (base seca), húmedo, tipo Degussa). Se calentó la mezcla heterogénea resultante hasta 75°C y se agitó vigorosamente durante 30 min. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de un lecho de celita, lavando con etanol y metanol. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título como un sólido beige.

30

35

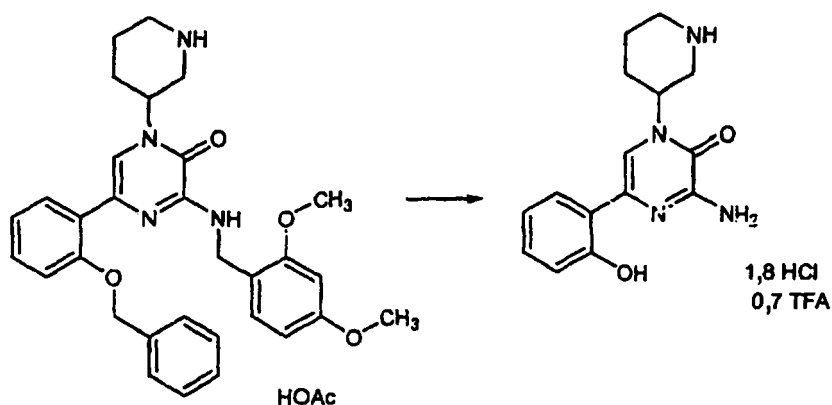
## Etapa 9

Preparación de 3-amino-5-(2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

40

45

50



55

Se calentó una disolución de 5-[2-(benciloxi)fenil]-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona de la etapa 8 (0,0716 g) en ácido trifluoroacético (18 ml) a 60-69°C durante 20 min. bajo N<sub>2</sub> luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró entonces la reacción bajo una corriente de N<sub>2</sub>. Se añadió éter y se eliminó luego a presión reducida. Se trituró el sólido resultante con éter y se secó. Se purificó el material bruto mediante HPLC en fase inversa (elución en gradiente desde 1:99 hasta 50:50 de acetonitrilo:agua, conteniendo trazas de HCl). La concentración bajo una corriente de N<sub>2</sub> proporcionó el compuesto del título como un polvo fino de color mostaza. El análisis elemental concordó con una sal mixta que contiene 1,8 y 0,7 equivalentes molares de HCl y ácido trifluoroacético, respectivamente junto con 1,8 H<sub>2</sub>O. Calc. C 42,43, H 5,23, N 12,07, Cl 13,75, hallado C 42,50, H 5,19, N 11,92, Cl 13,55. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,75-2,20 (m, 4H), 2,80-2,94 (m, 1 H), 3,24-3,44 (m, 3H), 5,05-5,17 (m, 1 H), 6,83-6,92 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 (d a, 1 H), 7,80-8,50 (s a, 2H), 9,02-9,17 (m, 1 H), 9,61 (d a, 1 H). m/z = 287,1 (M+1).

60

65

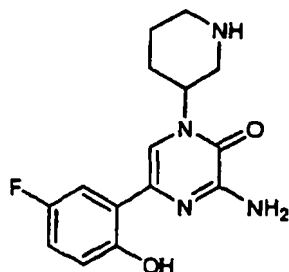
## Ejemplo 2

## 3-amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona

5

10

15



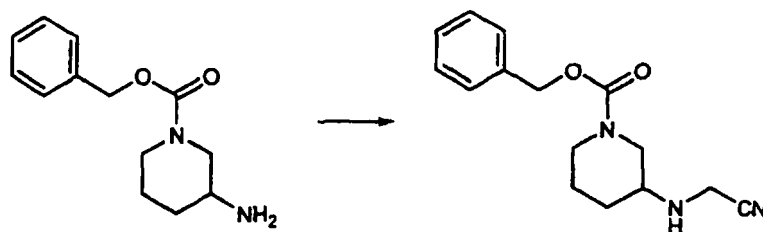
## Etapa 1

20

## Preparación de 3-[(cianometil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

25

30



35

40

Se agitó una suspensión de 1-benciloxicarbonil-3-aminopiperidina (1,1 g), tamices moleculares 4 A (3,2 g), y CsOH·H<sub>2</sub>O (3,0 g) en DMF (10 ml) 1 h a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub>. Se añadió entonces bromoacetonitrilo (0,36 ml) mediante jeringa, y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió entonces bromoacetonitrilo adicional (0,35 ml) y se agitó la reacción 30 min. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (75 ml) y se filtró. Se añadieron NaOH (1 M, 25 ml), salmuera (25 ml), y H<sub>2</sub>O y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 M y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de resolución rápida para dar un aceite marrón.

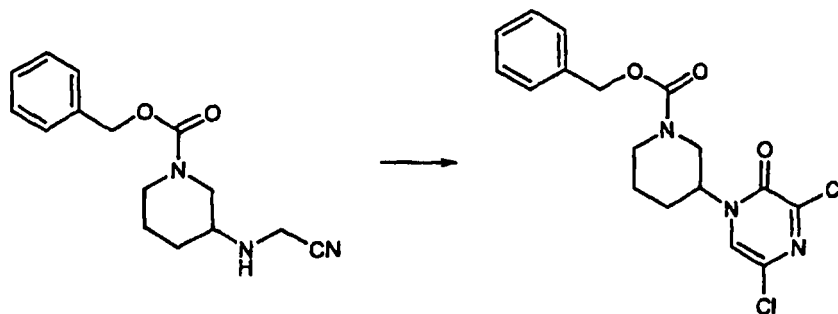
## Etapa 2

45

## Preparación de 3-(3,5-dicloro-2-oxipirazin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

50

55



60

65

Se añadió una disolución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2,0 M, 0,60 ml) al 3-[(cianometil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 1 (0,0659 g). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml), dando como resultado cierta exotermicidad y ennegrecimiento de la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla resultante en un microondas a 100°C durante 15 min., luego se concentró bajo una corriente N<sub>2</sub> (véase Vekemans *et al.* (1983) *J. Heterocyclic Chem.* 20, 919-923). Se aisló luego el compuesto del título mediante cromatografía de resolución rápida (diclorometano:acetato de etilo 20:1) para dar un sólido marrón rosado claro.

## Etapa 3

Preparación de 3-[5-cloro-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

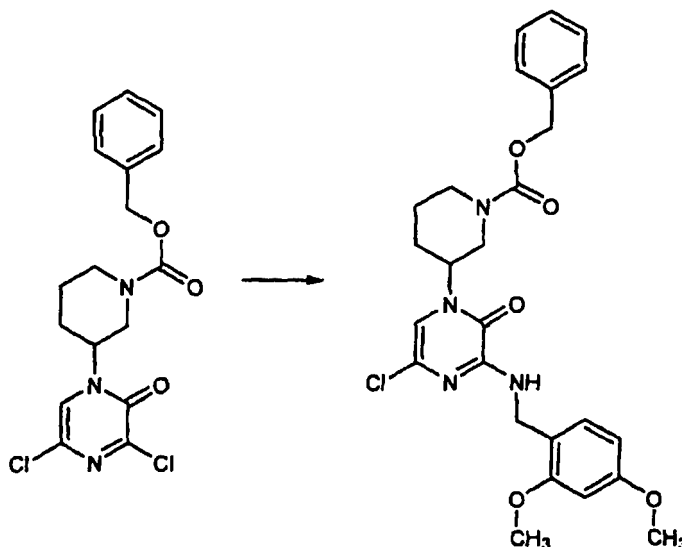
5

10

15

20

25



30

Se calentó una disolución de 3-(3,5-dicloro-2-oxopirazin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa 2 (0,0428 g) y 2,4-dimetoxibencilamina (0,17 ml) en acetonitrilo (1 ml) a 110°C durante 30 min. en un microondas. Se aisló luego el producto deseado mediante cromatografía de resolución rápida (hexanos:acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

## Etapa 4

35

Preparación de 3-[3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo

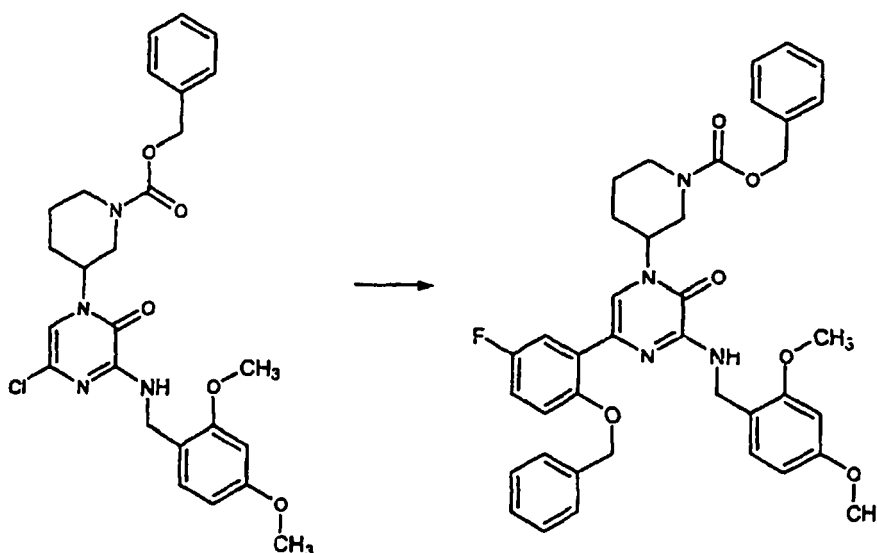
40

45

50

55

60



65

Se añadieron 3-[5-cloro-3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-2-oxopirazin-1(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de bencilo de la etapa previa (0,513 g, 1 mmol), ácido 2-(benciloxi)-5-fluorofenilbórico (1,4 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) (0,073 g, 0,1 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,055 g, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (0,85 g, 2,6 mmol) a un vial de centelleo con un tapón revestido de teflón y tres perlas de vidrio. Se vació el recipiente de reacción y se lavó con argón, se añadió acetonitrilo (3-5 ml) que se había rociado con argón, y se agitó la reacción en un agitador orbital a 90°C y seguido por HPLC. Al finalizar, se enfrió la reacción, se filtró a través de celita y se evaporó. Se repartió el aceite resultante entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> al 5%, se separaron las capas y se secó la

## ES 2 284 054 T3

capa de EtOAc sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró para dar el producto acoplado. Se purificó el producto usando cromatografía preparativa en fase inversa realizando un gradiente lineal desde el 15% hasta el 90% de acetonitrilo/agua con tampón de TFA al 0,1%.

5

### Etapa 5

*Preparación de 3-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona*

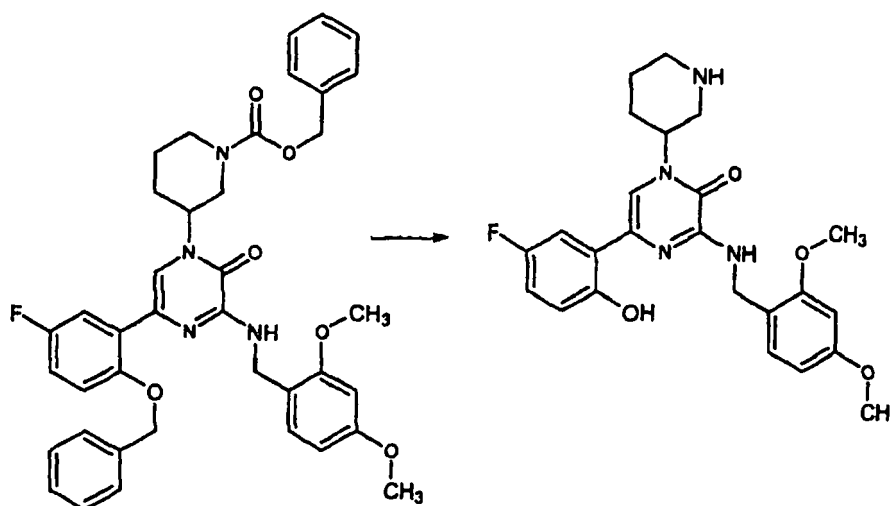
10

15

20

25

30



35

Se eliminó el grupo protector de benciloxicarbonilo mediante hidrogenolisis por transferencia de fases (durante la noche a 50°C) usando Pd/C al 10% en metanol con formiato de amonio (2 equiv.) como la fuente de hidrógeno. Se filtraron las reacciones a través de celita, se evaporaron y se repartieron entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> al 5%. Se separó la capa de EtOAc y se evaporó para dar el compuesto del título.

40

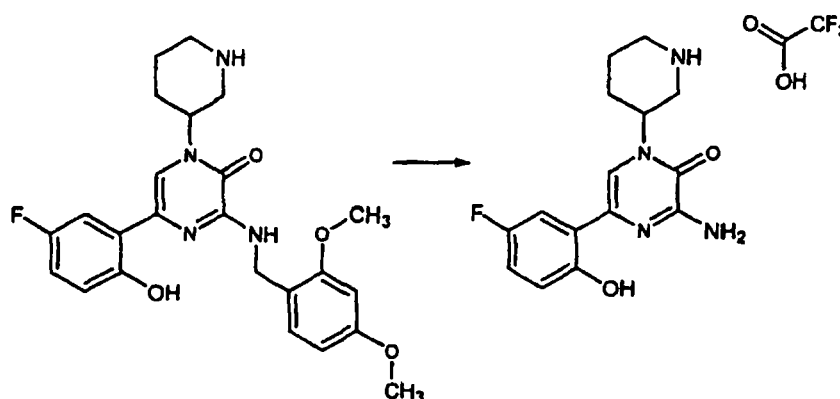
### Etapa 6

*Preparación de 3-amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona*

45

50

55

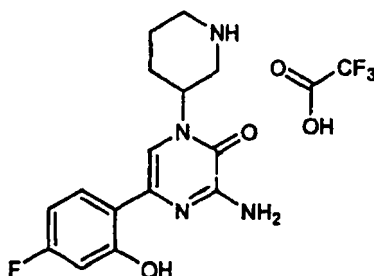


60

65

Se eliminó el grupo protector de 2,4-dimetoxibencilo agitando el material en TFA puro a 60°C durante dos horas. Se evaporó la reacción y se aisló el compuesto del título como la sal de TFA mediante purificación usando cromatografía preparativa en fase inversa realizando un gradiente lineal desde el 5% hasta el 90% de acetonitrilo/agua con tampón de TFA al 0,1%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,76-2,18 (m, 4 H), 2,83 (m, 1 H), 3,35 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 8,83 (s, 1 H), 9,23 (m, 1 H); EM (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> m/z 305,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

*3-amino-5-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona*

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,76-2,18 (m, 4 H), 2,83 (m, 1 H), 3,35 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,53 (br s, 2 H), 7,73 (m, 1 H), 8,83 (s a, 1 H), 9,23 (m, 1 H); EM (ESI $^+$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$  m/z 305,1 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 4

*Determinación de  $CI_{50}$  para IKK-2**Materiales*

Las placas de captura de biotina SAM $^2$ <sup>TM</sup> 96 procedían de Promega. Se obtuvieron resina de afinidad Anti-FLAG, péptido FLAG, NP-40 (Nonidet P-40), BSA, ATP, ADP, AMP, LPS (*E. coli* serotipo 0111:B4), y ditiotretol de Sigma Chemicals. Se adquirieron anticuerpos específicos para NEMO (IKK- $\gamma$ ) (FL-419), IKK-1 (H-744), IKK-2 (H-470) y  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  (C-21) de Santa Cruz Biotechnology. Se adquirió resina Ni-NTA de Qiagen. Se adquirieron los péptidos de American Peptide Company. Los comprimidos de cóctel de inhibidores de proteasas procedían de Boehringer Mannheim. La columna Sephacryl S-300 procedía de Pharmacia LKB Biotechnology. Se obtuvieron concentradores Centriprep-10 con un punto de corte de peso molecular de 10 kDa y membranas con un punto de corte de peso molecular de 30 kDa de Amicon. Se adquirieron [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ ]-ATP (2500 Ci/mmol) y [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ]-ATP (6000 Ci/mmol) de Amersham. Los demás reactivos usados eran de la mayor calidad disponible comercialmente.

*Clonación y expresión*

Se amplificaron ADNc de IKK-1 y IKK-2 humanas mediante transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa a partir de ARN placentario humano (Clontech). Se subclonó hIKK-1 en pFastBac HTa (Life Technologies) y se expresó como la proteína de fusión marcada con His $_6$  N-terminal. Se amplificó el ADNc de hIKK-2 usando un cebador de oligonucleótido inverso que incorporaba la secuencia peptídica para una etiqueta de epítipo FLAG en el extremo C-terminal de la región codificante de IKK-2 (DYKDDDDKDK). El ADNc de hIKK-2:FLAG se subclonó en el vector de baculovirus pFastBac. Se construyó el mutante rhIKK-2 (S177S, E177E) en el mismo vector usado para rhIKK-2 de tipo natural usando un kit de mutagénesis QuikChange<sup>TM</sup> (Stratagene). Se usaron cepas virales de cada constructo para infectar células de insecto que se hicieron crecer en cultivo en suspensión de 40 l. Se lisaron las células en un momento en que se demostraron expresión y actividad de rhIKK máximas. Se almacenaron los lisados celulares a -80°C hasta que se realizó la purificación de las proteínas recombinantes tal como se describió anteriormente.

*Aislamiento de enzimas*

Todos los procedimientos de purificación se llevaron a cabo a 4°C a menos que se indique lo contrario. Los tampones usados son: tampón A: Tris-HCl 20 mM, pH 7,6, que contenía NaCl 50 mM, NaF 20 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 20 mM, ortovanadato de sodio 500  $\mu\text{M}$ , metabisulfito 2,5 mM, benzamidina 5 mM, EDTA 1 mM, EGTA 0,5 mM, glicerol al 10%, DTT 1 mM, 1X inhibidores de proteasas Complete<sup>TM</sup>; tampón B: igual que el tampón A, excepto por NaCl 150 mM, y tampón C: igual que el tampón A, excepto por NaCl 500 mM.

*Aislamiento del homodímero de rhIKK-1*

Se centrifugaron células procedentes de una fermentación de 8 litros de IKK-1 expresada en baculovirus marcada con péptido de His y se resuspendió el sedimento celular (MOI 0,1, 1=72 h) en 100 ml de tampón C. Se microfluidizaron las células y se centrifugaron a 100.000 X g durante 45 min. Se recogió el sobrenadante, se añadió imidazol

## ES 2 284 054 T3

5 hasta la concentración final de 10 mM y se incubó con 25 ml de resina Ni-NTA durante 2 h. Se vertió la suspensión en una columna de 25 ml y se lavó con 250 ml de tampón C y luego con 125 ml de imidazol 50 mM en tampón C. Se eluyó el homodímero de rhIKK-1 usando imidazol 300 mM en tampón C. Se añadieron BSA y NP-40 a las fracciones con enzima hasta la concentración final del 0,1%. Se dializó la enzima frente a tampón B, se tomaron alícuotas y se almacenaron a -80°C.

### *Aislamiento del homodímero de rhIKK-2*

10 Se centrifugó un cultivo de 10 litros de IKK-2 expresada en baculovirus marcada con péptido FLAG y se resuspendió el sedimento celular (MOI=0,1 y I=72 hrs) en tampón A. Se microfluidizaron estas células y se centrifugaron a 100.000 X g durante 45 min. Se hizo pasar el sobrenadante por una columna G-25 equilibrada con tampón A. Se recogió el pico de proteína y se incubó con resina de afinidad anti-FLAG en un agitador rotativo durante la noche en tampón B. Se lavó la resina por lotes con 10-15 volúmenes del lecho de tampón C. Se vertió la resina lavada en una columna y se eluyó el homodímero de rhIKK-2 usando 5 volúmenes del lecho de tampón B que contenía péptido FLAG. Se añadieron DTT 5 mM, NP-40 al 0,1% y BSA (concentrado hasta el 0,1% de cantidad final) a la enzima eluida antes de concentrarlo usando una membrana Amicon con un punto de corte de peso molecular de 30 kDa. Se tomaron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80°C.

20

### *Aislamiento del heterodímero de rhIKK-1/IKK-2*

Se produjo la enzima de heterodímero mediante coinfección en un sistema de baculovirus (FLAG IKK-2/IKK-1 His; MOI=0,1 y I=72 h). Se centrifugaron las células infectadas y se suspendió en sedimento celular (10,0 g) en 50 ml de tampón A. Se microfluidizó la suspensión de proteína y se centrifugó a 100.000 X g durante 45 min. Se añadió imidazol al sobrenadante hasta una concentración final de 10 mM. Se dejó que la proteína se uniera a 25 ml de resina Ni-NTA mezclando durante 2 h. Se vertió la suspensión de proteína-resina en una columna de 25 ml y se lavó con 250 ml de tampón A que contenía imidazol 10 mM seguido por 125 ml de tampón A que contenía imidazol 50 mM. Entonces se usó tampón A, que contenía imidazol 300 mM, para eluir la proteína. Se recogió una combinación de 75 ml y se añadió NP-40 hasta una concentración final del 0,1%. Entonces se dializó la disolución de proteína frente a tampón B. Entonces se dejó que se uniera la enzima de heterodímero dializada a 25 ml de gel de afinidad de agarosa anti-FLAG M2 durante la noche con mezclado constante. Entonces se centrifugó la suspensión de proteína-resina durante 5 min. a 2.000 rpm. Se recogió el sobrenadante y se resuspendió la resina en 100 ml de tampón C que contenía NP-40 al 0,1%. Se lavó la resina con 375 ml de tampón C que contenía NP-40 al 0,1%. Se vertió la proteína-resina en una columna de 25 ml y se eluyó la enzima usando tampón B que contenía péptido FLAG. Se recogieron las fracciones de enzima (100 ml) y se concentraron hasta 20 ml usando una membrana Amicon con un punto de corte de peso molecular de 30 kDa. Se añadió albúmina sérica bovina a la enzima concentrada hasta una concentración final del 0,1%. Entonces se tomaron alícuotas de la enzima y se almacenaron a -80°C.

40

### *Cultivo celular*

El Dr. Carol Sibley proporcionó generosamente la línea de células pre-B de tipo natural (wt, "wild type") humana, 70Z/3, y su mutante; 1.3E2. Se hicieron crecer células Wt 70Z/3 y 1.3E2 en RPMI 1640 (Gibco) complementado con de suero bovino definido (Hyclone) al 7% y 2-mercaptoetanol 50  $\mu$ M. Se cultivaron células THP-1 de leucemia monocítica humana, obtenidas de ATCC, en RPMI 1640 complementado con de suero bovino definido al 10%, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1,0 mM y 2-mercaptoetanol 50  $\mu$ M. Para los experimentos, se cultivaron las células en placas de 6 pocillos a  $1 \times 10^6$  células/ml en medios nuevos. Se estimularon las células pre-B mediante la adición de LPS 10  $\mu$ g/ml durante espacios de tiempo variables que oscilaron desde 0-4 h. Se estimularon las células THP-1 mediante la adición de 1  $\mu$ g/ml de LPS durante 45 minutos. Sedimentaron las células, se lavaron con tampón fosfato de sodio frío 50 mM, pH 7,4 que contenía NaCl 0,15 M y se lisaron a 4°C en tampón Hepes 20 mM, pH 7,6 que contenía NaCl 50 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, ortovanadato de sodio 1 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 10 mM, NaF 1 mM, PMSF 1 mM, DTT 1 mM y NP40 (tampón de lisis) al 0,5%. Se almacenaron a -80°C las fracciones citosólicas obtenidas tras centrifugación a 10.000 X g hasta que se usaron.

55

### *Inmunoprecipitación e inmunotransferencia de tipo Western*

60 Se centrifugó la pasta de células SF9 que contenía las rhIKKs (100.000 X g, 10 min.) para eliminar los residuos. Se inmunoprecipitaron las rhIKK (100  $\mu$ g de pasta celular) a partir del sobrenadante celular usando 3  $\mu$ g de anticuerpo anti-NEMO (FL-419), seguido por acoplamiento a perlas de proteína A-Sepharose. También se inmunoprecipitaron las rhIKK a partir de preparaciones de proteína purificadas por cromatografía de afinidad (1  $\mu$ g) usando anticuerpos anti-FLAG, anti-His o anti-NEMO (1-4  $\mu$ g) seguido por acoplamiento a proteína A-Sepharose. Se inmunoprecipitó el complejo de IKK humana, nativa a partir de homogeneizados de células THP-1 (300  $\mu$ g/condición) usando el anticuerpo anti-NEMO. Sedimentaron los complejos inmunitarios y se lavaron 3 veces con 1 ml de tampón de lisis frío. Se cromatografiaron las rhIKK inmunoprecipitadas mediante SDS-PAGE (Tris-glicina al 8%) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Novex) y se detectaron mediante quimioluminiscencia (SuperSignal) usando anticuerpos

65

## ES 2 284 054 T3

anti-IKK específicos (H-470 para IKK-2, H-744 para IKK-1). Se separaron las proteínas nativas IKK-2, I $\kappa$ B $\alpha$ , y NEMO de los lisados citosólicos (20-80  $\mu$ g) mediante SDS-PAGE y se visualizaron mediante quimioluminiscencia usando anticuerpos específicos.

5

### *Tratamiento con fosfatasa*

Se lavaron las rhlKK inmunoprecipitadas 2 veces con Tris-HCl 50 mM, pH 8,2 que contenía EDTA 0,1 mM, DTT 1 mM, PMSF 1 mM y MnCl<sub>2</sub> 2 mM y se resuspendieron en 50  $\mu$ l. Se diluyó previamente la fosfatasa (APPasa, 1000 U) en el mismo tampón y se añadió a las muestras de IKK. Tras incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos con mezclado intermitente, se añadió tampón de lisis frío a los tubos para detener la reacción. Tras varios lavados, se retiró el 10% de las perlas para análisis de tipo Western, y se sedimentó el material restante y se resuspendió en 100  $\mu$ l del tampón usado para el ensayo de quinasa *in vitro*.

15

### *Ensayo enzimático SAM para IKK-1*

Se midió la actividad quinasa de IKK-1 usando un péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado (Gly-Leu-Lys-Lys-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asp-Arg-His-Asp-Ser<sub>32</sub>-Gly-Leu-Asp-Ser<sub>36</sub>-Met-Lys-Asp-Glu-Glu), una placa de captura de biotina SAM<sup>2</sup>™ 96 y un sistema de vacío. La mezcla de reacción patrón contenía péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado 5  $\mu$ M, [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP 1  $\mu$ M (aproximadamente 1 X 10<sup>5</sup> cpm), DTT 1 mM, KCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, NaF 10 mM, tampón Hepes 25 mM, pH 7,6 y disolución de enzima (1-10  $\mu$ l) en un volumen final de 50  $\mu$ l. Tras incubación a 25°C durante 30 min., se retiraron 25 ml de la mezcla de reacción y se añadieron a una placa de 96 pocillos de captura de biotina SAM<sup>2</sup>™ 96. Cada pocillo se lavó entonces sucesivamente con 800  $\mu$ l de NaCl 2 M, 1,2 ml de NaCl que contenía un H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 1%, 400  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O, y 200  $\mu$ l de etanol al 95%. Se dejó secar la placa en una campana extractora a 25°C durante 1 h y luego se añadieron 25  $\mu$ l de fluido de centelleo (Microscint 20) a cada pocillo. Se midió la incorporación de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP usando un contador Top-Count NXT (Packard). En cada condición de ensayo, el grado de fosforilación del sustrato de péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  fue lineal con el tiempo y la concentración para todas las enzimas purificadas. Los resultados del ensayo de péptido biotinilado se confirmaron mediante análisis por SDS-PAGE de la reacción de la quinasa utilizando un GST-I $\kappa$ B $\alpha$ <sub>1-54</sub> y [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP. Se cuantificó el sustrato radiomarcado resultante mediante un sistema de detección y cuantificación de la radiactividad ("Phosphoimager") (Molecular Dynamics). También se empleó un ensayo con resina de intercambio iónico usando [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP y la proteína de fusión GST-I $\kappa$ B $\alpha$ <sub>1-54</sub> como los sustratos. Cada sistema de ensayo produjo resultados sistemáticos con respecto a la K<sub>m</sub> y actividades específicas para cada una de las isoformas de quinasa purificadas. Una unidad de actividad enzimática se definió como la cantidad requerida para catalizar la transferencia de 1 nmol de fosfato desde ATP hasta el péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  por min. La actividad específica se expresó como unidades por mg de proteína. Para los experimentos relacionados con la determinación de K<sub>m</sub> de enzimas purificadas, se usaron diversas concentraciones de ATP o péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  en el ensayo a una concentración fija de o bien I $\kappa$ B $\alpha$  o bien ATP. Para los ensayos de K<sub>m</sub> del péptido de I $\kappa$ B $\alpha$ , se llevaron a cabo los ensayos con 0,1  $\mu$ g de enzima, ATP 5  $\mu$ M y péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  desde 0,5 hasta 20  $\mu$ M. Para la K<sub>m</sub> de ATP, se llevaron a cabo ensayos con 0,1  $\mu$ g de enzima, péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  10  $\mu$ M y ATP desde 0,1 hasta 10  $\mu$ M. Para la determinación de K<sub>m</sub> de homodímero de rhlKK-1, debido a su baja actividad y K<sub>m</sub> superior para el péptido de I $\kappa$ B $\alpha$ , se sometió a ensayo el homodímero de rhlKK-1 (0,3  $\mu$ g) con péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  125  $\mu$ M y una actividad específica 5 veces superior de ATP (desde 0,1 hasta 10  $\mu$ M) para los experimentos de K<sub>m</sub> de ATP y una actividad específica 5 veces superior de ATP 5  $\mu$ M y péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  (desde 5 hasta 200  $\mu$ M) para los experimentos de K<sub>m</sub> de péptido de I $\kappa$ B $\alpha$ .

45

### *Ensayo enzimático con resina para el heterodímero de IKK*

Se midió la actividad quinasa del heterodímero de IKK usando un péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado (Gly-Leu-Lys-Lys-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asp-Arg-His-Asp-Ser<sub>32</sub>-Gly-Leu-Asp-Ser<sub>36</sub>-Met-Lys-Asp-Glu-Glu) (American Peptide Co.). 20  $\mu$ l de la mezcla de reacción patrón contenían péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado 5  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ Ci/reacción de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP (Amersham) (aproximadamente 1 X 10<sup>5</sup> cpm), ATP 1  $\mu$ M (Sigma), DTT 1 mM (Sigma), MgCl<sub>2</sub> 2 mM (Sigma), MnCl<sub>2</sub> 2 mM (Sigma), NaF 10 mM (Sigma), tampón Hepes 25 mM (Sigma), pH 7,6 y 20  $\mu$ l de disolución de enzima y 10  $\mu$ l de inhibidor en un volumen final de 50  $\mu$ l. Tras incubación a 25°C durante 30 min., se añadieron 150  $\mu$ l de resina (resina de intercambio aniónico de Dowex AG1X8 de malla 200-400) en formiato 900 mM, pH 3,0 a cada pocillo para detener la reacción. Se dejó sedimentar la resina durante una hora y se retiraron 50  $\mu$ l de sobrenadante a una placa de fondo plano Micolite-2 (Dynex). Se añadieron 150  $\mu$ l de fluido de centelleo (Microscint 40) (Packard) a cada pocillo. Se midió la incorporación de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP usando un contador Top-Count NXT (Packard).

60

### *Ensayo enzimático con resina para IKK-2*

Se midió la actividad quinasa de IKK-2 usando un péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado (Gly-Leu-Lys-Lys-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asp-Arg-His-Asp-Ser<sub>32</sub>-Gly-Leu-Asp-Ser<sub>36</sub>-Met-Lys-Asp-Glu-Glu) (American Peptide Co.). 20  $\mu$ l de la mezcla de reacción patrón contenían péptido de I $\kappa$ B $\alpha$  biotinilado 5  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ Ci/reacción de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP (Amersham) (aproximadamente 1 X 10<sup>5</sup> cpm), ATP 1  $\mu$ M (Sigma), DTT 1 mM (Sigma), MgCl<sub>2</sub> 2 mM (Sigma), MnCl<sub>2</sub>

65

## ES 2 284 054 T3

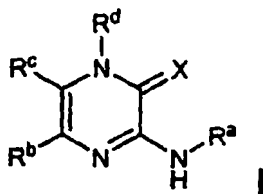
2 mM (Sigma), NaF 10 mM (Sigma), tampón Hepes 25 mM (Sigma), pH 7,6 y 20  $\mu$ l de disolución de enzima y 10  $\mu$ l de inhibidor en un volumen final de 50  $\mu$ l. Tras la incubación a 25°C durante 30 min., se añadieron 150  $\mu$ l de resina (resina de intercambio aniónico de Dowex AG1X8 malla de 200-400) en formiato 900 mM, pH 3,0 a cada pocillo para detener la reacción. Se dejó sedimentar la resina durante una hora y se retiraron 50  $\mu$ l de sobrenadante a una placa de fondo plano Micolite-2 (Dynex). Se añadieron 150  $\mu$ l de fluido de centelleo (Microscint 40) (Packard) a cada pocillo. Se midió la incorporación de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP usando un contador Top-Count NXT (Packard).

En la tabla de a continuación se muestran los valores de  $CI_{50}$  para IKK-2 obtenidos a partir del ensayo descrito anteriormente.

<b>Ejemplo</b>	<b><math>CI_{50}</math> para IKK-2 (<math>\mu</math>M)</b>
1	1,08
2	0,903
3	1,79

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que X se selecciona del grupo constituido por O, S, y NR<sup>5a</sup>;

en la que R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, haloalquilo, arilo, y heteroarilo;

en la que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

en la que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHR<sup>2</sup>, y un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene miembros de anillo seleccionados del grupo constituido por carbono y nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>;

en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por halógeno, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, ciano, alcocarbonilo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalcoxilo, nitro, acilamino, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>;

en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, y aralquilamino en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por alquilo, aminoalquilo, alcoxilo y halógeno, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

en el que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heterocicloalqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, aralquilamino, amino, aminoalquilo, aminoacilo, nitro, azido, y heteroaralquilo, en los que dichos restos alquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilsulfonamido, sulfamilo, alquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, N-alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcoxilo, halógeno, aciloxilo, oxilo, formilo, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-dialquilaminoacilo, tioalquilo, aminoaciloxilo, tiocianato, isotiocianato, alquildioxilo, hidroxialquilo, N-alquilamino, alcocarbonilo, alcoxialquilo, alquencilamino, alquilamino, alqueno, alquino, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo;

en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo, heteroarilo, heterocicloalqueno, haloalquilo, aralquilamino, heteroaralquilo, arilo, y aralquilo, en los que dichos restos arilo, heteroarilo, heterocicloalqueno y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, ciano, haloalcoxilo, acilo, carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo, fenoxilo, benciloxilo, N,N-dialquilaminoalcoxilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, y heteroarilo, en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo constituido por arilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, y alqueno, en los que R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>5a</sup>;

en el que n es 1, 2 ó 3

en el que m es 1, 2 ó 3;

en el que p es 0, 1 ó 2;

## ES 2 284 054 T3

en el que  $q$  es un número entero entre 0 y 9;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 5 2. Compuesto según la reivindicación 1,

en el que  $R^a$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{3-12}$ , y heteroarilo de 3 a 12 miembros

10 en el que  $R^b$  es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por cicloalquilo  $C_{3-12}$ , cicloalquenilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{3-12}$ , heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros, en el que  $R^b$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  $R^2$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , y cicloalquilalquilo  $C_{4-18}$ ;

15 en el que  $R^d$  se selecciona del grupo constituido por  $-(CH_2)_qNH_2$ ,  $-(CH_2)_qNHR^2$ , y un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que tiene miembros de anillo seleccionados del grupo constituido por carbono y nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  $R^2$ ;

20 en el que  $R^2$  se selecciona del grupo constituido por halógeno, alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , ciano, alcocarbonilo  $C_{2-7}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxilo  $C_{1-6}$ , nitro, acilamino  $C_{2-10}$ ,  $R^7$ ,  $-OR^3$ ,  $-(CH_2)_mOR^3$ ,  $-(CH_2)_pCO_2R^3$ ,  $-SR^3$ ,  $-SO_2N(R^{4a})R^{4b}$ ,  $-NR^{5a}R^{5b}$ ,  $-NR^{5a}COR^{5b}$ ,  $-NR^{5a}CO(OR^{5b})$ ,  $-NR^{5a}SO_2R^6$ ,  $-NR^{5a}SO_2N(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-NR^{5a}CON(R^{6a})R^{6b}$ ,  $-COR^{5a}$ , y  $-CON(R^{4a})R^{4b}$ ;

25 en los que  $R^3$ ,  $R^{4a}$ , y  $R^{4b}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, arilo  $C_{3-12}$ , heteroarilo de 3 a 12 miembros, heteroaralquilo de 4 a 18 miembros, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-6}$ , alquilaminoalquilo  $C_{2-12}$ , N-N-di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-12}$ , heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$ , cicloalquilalquilo  $C_{4-18}$ , aralquilo  $C_{4-18}$ , y aralquilamino  $C_{4-18}$ , en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por alquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  y halógeno, en los que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>;

35 en los que  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{3-12}$ , heteroarilo de 3 a 12 miembros, aralquilo  $C_{4-18}$ , heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_{3-12}$ , heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, haloalquilo  $C_{1-6}$ , aralquilamino  $C_{4-18}$ , amino, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , aminoacilo  $C_{2-10}$ , nitro, azido, y heteroaralquilo de 4 a 18 miembros, en los que dichos restos alquilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilsulfonamido  $C_{1-6}$ , sulfamilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , alquilaminoalquilo  $C_{2-12}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , halógeno, aciloxilo  $C_{2-10}$ , oxilo, formilo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , ciano, haloalcoxilo  $C_{1-6}$ , acilo  $C_{2-10}$ , carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo  $C_{1-6}$ , fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(acilo  $C_{2-10}$ ), tioalquilo  $C_{1-6}$ , aminoaciloxilo  $C_{2-10}$ , tiocianato, isotiocianato, alquildioxilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , N-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, alcocarbonilo  $C_{2-7}$ , alcoxialquilo  $C_{2-12}$ , alquenilamino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , N,N-di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(alcoxilo  $C_{1-6}$ ), heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros;

45 en los que  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, alquilo  $C_{1-6}$ , heteroarilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, haloalquilo  $C_{1-6}$ , aralquilamino  $C_{4-18}$ , heteroaralquilo de 4 a 18 miembros, arilo  $C_{3-12}$ , y aralquilo  $C_{4-18}$ , en el que dichos restos arilo, heteroarilo, heterocicloalquenilo, y aralquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$ , ciano, haloalcoxilo  $C_{1-6}$ , acilo  $C_{2-10}$ , carboxilo, hidroxilo, hidroxialcoxilo  $C_{1-6}$ , fenoxilo, benciloxilo, N,N-di(alquil  $C_{1-6}$ )amino(alcoxilo  $C_{1-6}$ ), heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros, en los que  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, SO, SO<sub>2</sub>, O, N, y NR<sup>5a</sup>; y

55 en los que  $R^7$  se selecciona del grupo constituido por arilo  $C_{3-12}$ , heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 3 a 12 miembros, y alquenilo  $C_{2-6}$ ,

60 en los que  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por  $R^{5a}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2:

65 en el que  $R^a$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, y isoindoldionilo;

## ES 2 284 054 T3

en el que R<sup>b</sup> es un resto cíclico de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, y isoindoldionilo, en el que R<sup>b</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, y ciclohexiletilo;

en el que R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por  $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{NHR}^2$ , piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, y imidazolidinilo, en el que dichos piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, o imidazolidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>2</sup>;

en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por cloro, fluoro, bromo, yodo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, nitro, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, fenilcarbonilamino, bencilcarbonilamino, R<sup>7</sup>, -OR<sup>3</sup>,  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^3$ ,  $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^3$ , -SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>COR<sup>5b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CO(OR<sup>5b</sup>), -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -NR<sup>5a</sup>CON(R<sup>6a</sup>)R<sup>6b</sup>, -COR<sup>5a</sup>, y -CON(R<sup>4a</sup>)R<sup>4b</sup>;

en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, y R<sup>4b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindoldionilmetilo, isoindoldioniletilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminopropilo, propilaminopropilo, metilaminobutilo, etilaminobutilo, propilaminobutilo, metilaminopentilo, etilaminopentilo, propilaminopentilo, metilaminohexilo, etilaminohexilo, propilaminohexilo, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N-metil-N-etilaminometilo, N-metil-N-etilaminoetilo, N-metil-N-propilaminometilo, N-metil-N-propilaminoetilo, N,N-dietilaminometilo, N,N-dietilaminoetilo, N-etil-N-propilaminometilo, N-etil-N-propilaminoetilo, N,N-dipropilaminometilo, N,N-dipropilaminoetilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, butoxietilo, butoxipropilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, feniletilo, bencilamino, y feniletilamino,

en el que dicho resto fenilo, bifenilo, naftilo, o indenilo está opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, y yodo, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo;

en los que R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, bencilo, feniletilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bencilamino, feniletilamino, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, aminometilcarbonilo, aminoetilcarbonilo, aminopropilcarbonilo, aminobutilcarbonilo, aminopentilcarbonilo, aminohexilcarbonilo, aminofenilcarbonilo, aminobencilcarbonilo, nitro, azido, piridinilmetilo, piridiniletilo, benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindoldionilmetilo, y isoindoldioniletilo, en el que dichos restos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, feni-

lo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, bencilo, y feniletilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, sulfamilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo, aminohexilo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminoetilo, propilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminopropilo, propilaminopropilo, metilaminobutilo, etilaminobutilo, propilaminobutilo; metilaminopentilo, etilaminopentilo, propilaminopentilo, metilaminohexilo, etilaminohexilo, propilaminohexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, aciloxilo, oxilo, formilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, carboxilo, hidroxilo, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo, hidroxipropoxilo, hidroxibutoxilo, fenoxilo, nitro, azido, benciloxilo, N,N-dimetilaminometilcarbonilo, N,N-dimetilaminoetilcarbonilo, N,N-dimetilaminofenilcarbonilo, N-metil-N-etilaminometilcarbonilo, N-metil-N-etilaminoetilcarbonilo, N-metil-N-etilaminofenilcarbonilo, N-metil-N-propilaminometilcarbonilo, N-metil-N-propilaminoetilcarbonilo, N-metil-N-propilaminofenilcarbonilo, N,N-dietilaminometilcarbonilo, N,N-dietilaminoetilcarbonilo, N,N-dietilaminofenilcarbonilo, N-etil-N-propilaminometilcarbonilo, N-etil-N-propilaminoetilcarbonilo, N-etil-N-propilaminofenilcarbonilo, N,N-dipropilaminometilcarbonilo, N,N-dipropilaminoetilcarbonilo, N,N-dipropilaminofenilcarbonilo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiohexilo, aminometilcarboniloxilo, aminoetilcarboniloxilo, aminopropilcarboniloxilo, aminobutilcarboniloxilo, aminopentilcarboniloxilo, aminohexilcarboniloxilo, aminofenilcarboniloxilo, aminobencilcarboniloxilo, tiocianato, isotiocianato, metildioxilo, etildioxilo, propildioxilo, butildioxilo, pentildioxilo, hexildioxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, butoxietilo, butoxipropilo, etenilamino, propenilamino, butenilamino, pentenilamino, etinilamino, etinilamino, propinilamino, butinilamino, pentinilamino, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, N,N-dimetilaminometoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N-metil-N-etilaminometoxilo, N-metil-N-etilaminoetoxilo, N-metil-N-propilaminometoxilo, N-metil-N-propilaminoetoxilo, N,N-dietilaminometoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo, N-etil-N-propilaminometoxilo, N-etil-N-propilaminoetoxilo, N,N-dipropilaminometoxilo, N,N-dipropilaminoetoxilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, y isoindoldionilo;

en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bencilamino, feniletilamino, piridinilmetilo, piridiniletilo, benzotiofenilmetilo, benzotiofeniletilo, indolilmetilo, indoliletilo, isoquinolinilmetilo, isoquinoliniletilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, furilmetilo, furiletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, isoxazolilmetilo, isoxazoliletilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoindoldionilmetilo, isoindoldioniletilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, bencilo, y feniletilo, en el que dichos restos fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, bencilo, y feniletilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, clorometoxilo, diclorometoxilo, triclorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, fenilcarbonilo, bencilcarbonilo, carboxilo, hidroxilo, hidroximetoxilo, hidroxietoxilo, hidroxipropoxilo, hidroxibutoxilo, fenoxilo, benciloxilo, N,N-dimetilaminometoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N-metil-N-etilaminometoxilo, N-metil-N-etilaminoetoxilo, N-metil-N-propilaminometoxilo, N-metil-N-propilaminoetoxilo, N,N-dietilaminometoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo, N-etil-N-propilaminometoxilo, N-etil-N-propilaminoetoxilo, N,N-dipropilaminometoxilo, N,N-dipropilaminoetoxilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, y isoindoldionilo, en los que R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado del grupo constituido por piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo: y

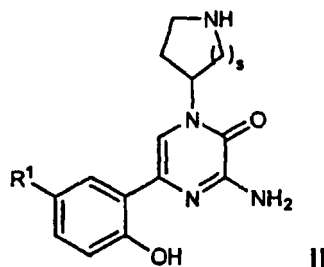
en los que R<sup>7</sup> se selecciona del grupo constituido por fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo,

## ES 2 284 054 T3

dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoindoldionilo, etenilo, propenilo, butenilo, y pentenilo, en los que R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por R<sup>5a</sup>;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



20 en la que s es 1, 2 ó 3;

en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heteroarilo;

25 en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. Compuesto según la reivindicación 4,

en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros; y

35 en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

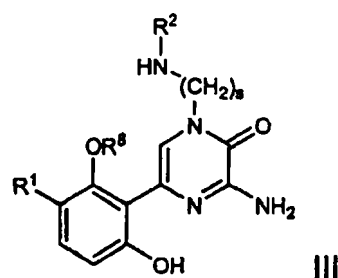
40 6. Compuesto según la reivindicación 5,

en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo; y

50 en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III:



en la que s es 1, 2 ó 3;

## ES 2 284 054 T3

en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo, halógeno, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heteroarilo;

en la que R<sup>2</sup> es hidrido o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo; y

en la que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 7,

en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), arilo C<sub>3-12</sub>, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenilo de 3 a 12 miembros, y heteroarilo de 3 a 12 miembros;

en el que R<sup>2</sup> es hidrido o alquilo C<sub>1-6</sub>;

en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>), y arilo C<sub>3-12</sub>; y

en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 8,

en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, -OR<sup>3</sup>, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, indenilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isoindolilo, dihidroindolilo, isoindolina, dihidrotiofenilo, dihidropirrolilo, dihidrofurilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidrooxazolilo, piridinilo, benzotiofenilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, e isoindoldionilo;

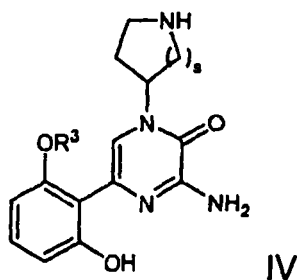
en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo;

en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, fenilo, bifenilo, naftilo, e indenilo; y

en el que R<sup>8</sup> se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, y metilciclohexilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IV:



en la que n es 1, 2 ó 3; y

## ES 2 284 054 T3

en la que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, bencilo, y -CH<sub>2</sub> (cicloalquilo C<sub>3-7</sub>);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

11. Compuesto según la reivindicación 10,

en el que en el que R<sup>3</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrido, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, y metilciclohexilo;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo de compuestos constituido por:

15

3-amino-5-(2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

20

3-amino-5-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

25

3-amino-5-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(2-bromo-6-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

30

3-amino-5-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(3-bromo-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

35

3-amino-5-(2-cloro-6-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

40

3-amino-5-(3-cloro-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(2-hidroxi-6-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(2-hidroxi-5-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

45

3-amino-5-(2-hidroxi-4-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(2-hidroxi-3-metilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

50

3-amino-5-(5-ciclopentil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-ciclohexil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

55

3-amino-5-(5-cicloheptil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-ciclopropilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-ciclobutilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

60

3-amino-5-(5-ciclopentilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-ciclohexilmetil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-(5-fenil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

65

3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1-naftil)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

3-amino-5-[2-hidroxi-5-(2-naftil)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

## ES 2 284 054 T3

3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
5 3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirrolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
10 3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazolidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
15 3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-imidazolidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrofuran-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
20 3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrofuran-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrotien-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
25 3-amino-5-(2-hidroxi-5-tetrahidrotien-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
30 3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
35 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazolidin-5-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
40 3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-5-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
45 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirrol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1 H-pirrol-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
50 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-pirazol-3-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
55 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1H-imidazol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[5-(2-furil)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
60 3-amino-5-[5-(3-furil)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-tien-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
65 3-amino-5-(2-hidroxi-5-tien-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazolidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;

## ES 2 284 054 T3

3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
5 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
10 3-amino-5-(2-hidroxi-5-isoxazol-5-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
15 3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperidin-4-ilfenil)-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
20 3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperazin-1-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piperazin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
25 3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
30 3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridazin-3-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-piridazin-4-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
35 3-amino-5-(2-hidroxi-5-pirazin-2-ilfenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(5-bencil-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2,5-dihidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
40 3-amino-5-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(5-etoxi-2-hidroxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
45 3-amino-5-(2-hidroxi-5-propoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-isopropoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-(2-hidroxi-5-t-butoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
50 3-amino-5-(2-hidroxi-5-fenoxifenil)-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[2-hidroxi-5-(1-naftiloxi)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
55 3-amino-5-[2-hidroxi-5-(2-naftiloxi)fenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
60 3-amino-5-[5-(ciclopentilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
3-amino-5-[5-(ciclohexilmetoxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona;  
65 3-amino-5-[5-(ciclohexiloxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona; y  
3-amino-5-[5-(ciclopentiloxi)-2-hidroxifenil]-1-piperidin-3-ilpirazin-2(1H)-ona.

## ES 2 284 054 T3

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, inflamación, o un trastorno asociado con la inflamación en un sujeto.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que medicamento es para el tratamiento de artritis, cáncer, asma, EPOC, debilidad, diabetes, aterosclerosis, dolor y/o enfermedad dermatológica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65