

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 201**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04739891 .2**
96 Fecha de presentación: **15.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1653951**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

54 Título: **Derivados de benzimidazol**

30 Prioridad:
11.07.2003 EP 03015582

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:
**BUCHSTALLER, Hans-Peter;
FINSINGER, Dirk;
WIESNER, Matthias;
BURGDORF, Lars;
AMENDT, Christiane;
GRELL, Matthias;
SIRRENBURG, Christian y
ZENKE, Frank**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 380 201 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzimidazol

5 La presente invención se refiere a derivados de benzimidazol, derivados de benzimidazol como medicamentos, derivados de benzimidazol como inhibidores de una o más cinasas, preferiblemente de la cinasa raf, el uso de derivados de benzimidazol para la fabricación de un fármaco, un método para producir una composición farmacéutica que contiene dichos derivados de benzimidazol y la composición farmacéutica obtenida mediante dicho método.

10 La fosforilación de proteínas es un proceso fundamental para la regulación de las funciones celulares. La acción coordinada tanto de proteína cinasas como de fosfatasa controla los niveles de fosforilación y, por consiguiente, la actividad de las proteínas diana específicas. Una de las funciones predominantes de la fosforilación de proteínas es en la transducción de señales, donde las señales extracelulares se amplifican y propagan mediante una cascada de fosforilación de proteínas y de sucesos de desfosforilación, p. ej., en la ruta de p21^{ras}/raf.

15 El gen p21^{ras} se descubrió como un oncogén de los virus del sarcoma de rata Harvey (rasH) y Kirsten (rasK). En seres humanos, mutaciones características en el gen ras celular (c-ras) se han asociado con muchos tipos diferentes de cánceres. Se ha demostrado que estos alelos mutantes, que convierten a Ras en constitutivamente activo, transforman células en cultivo, como la línea celular murina NIH 3T3.

20 El oncogén p21^{ras} es un factor contribuyente principal al desarrollo y progresión de los cánceres sólidos humanos y está mutado en el 30% de todos los cánceres humanos (Bolton y col. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). En su forma normal no mutada, la proteína ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales dirigida por los receptores de factores de crecimiento en prácticamente todos los tejidos (Avruch y col. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

25 Desde un punto de vista bioquímico, ras es una proteína que se une a nucleótidos de guanina y el ciclo entre una forma activada unida a GTP y otra en reposo unida a GDP está estrictamente controlado por la actividad de la GTPasa endógena de ras y por otras proteínas reguladoras. El producto del gen ras se une al trifosfato de guanina (GTP) y al difosfato de guanina (GDP) e hidroliza GTP en GDP. Este constituye el estado de Ras unido a GTP que es activo. En los mutantes ras en células cancerosas, la actividad GTPasa endógena está mitigada y, por tanto, la proteína suministra señales constitutivas de crecimiento a efectores posteriores en la cascada como la enzima cinasa raf. Esto lleva al crecimiento canceroso de las células portadoras de estos mutantes (Magnuson y col. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). El protooncogén ras requiere un protooncogén c-raf1 funcionalmente intacto para transducir las señales de crecimiento y diferenciación iniciadas por receptores y no receptores tirosina cinasas en eucariotas superiores.

30 La forma Ras activada es necesaria para la activación del protooncogén c-raf1, aunque en la actualidad están bien caracterizadas las etapas bioquímicas mediante las cuales Ras activa a la proteína (Ser/Thr) cinasa Raf-1. Se ha demostrado que inhibiendo el efecto de la ras activa mediante la inhibición de la ruta de señalización de la cinasa raf administrando anticuerpos desactivadores frente a la cinasa raf o mediante la expresión conjunta de la cinasa raf negativa dominante o de MEK negativo dominante (MAPKK), el sustrato de la cinasa raf, se induce la reversión de las células transformadas al fenotipo de crecimiento normal, véase: Daum y col. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman y col. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch y col. (1991) Nature, 349, 426-28) y para una revisión Weinstein-Oppenheimer y col. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

35 De forma similar, la inhibición de la cinasa raf (mediante oligodesoxinucleótidos complementarios) se ha correlacionado *in vitro* e *in vivo* con la inhibición del crecimiento de diversos tipos de tumores humanos (Monia y col., Nat. Med. 1996, 2, 668-75):

40 Las proteína cinasas específicas de serina y treonina Raf son enzimas citosólicas que estimulan el crecimiento celular en diversos sistemas celulares (Rapp, U.R., y col. (1988) The oncogene handbook; T. Curran, E.P. Reddy, y A. Skalka (ed.) Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Rapp, U.R., y col. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., y col. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Amunol. Potter and Melchers (eds), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

Se han caracterizado tres isoenzimas:

45 c-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., y col. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015), A-Raf (Beck, T.W., y col. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609) y B-Raf (Qkawa, S., y col. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. y col. (1990) Oncogene:1775). Estas enzimas difieren en su expresión en diversos tejidos. Raf-1 se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares examinadas y A y B-Raf se expresan en los tejidos urogenitales y cerebrales, respectivamente (Storn, S.M. (1990), Oncogene 5:345-351).

Los genes Raf son protooncogenes: puede iniciar la transformación maligna de las células cuando se expresan en formas específicamente alteradas. Las variaciones genéticas que inducen la activación oncogénica generan una proteína cinasa constitutivamente activa mediante la eliminación o interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., y col. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R. y col. (1987) en Oncogenes and cancer S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (ed). Japan Scientific Press, Tokio). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones oncogénicamente activadas pero no de tipo salvaje de la proteína Raf preparada con vectores de expresión de *Escherichia coli* da lugar a una transformación morfológica y a la estimulación de la síntesis de ADN (Rapp, U.R. y col. (1987) en Oncogenes and cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (ed.) Japan Scientific Press, Tokio; Smith, M. R., y col. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833). La activación de mutantes de B-Raf se ha identificado en una amplia gama de cánceres humanos, p. ej., de colon, ovario, melanomas y sarcomas (Davies, H., y col. (2002), Nature 417 949-945, publicado en internet el 9 de junio de 2002, 10.1038/nature00766). La mutación preponderante es una única sustitución fosfomimética en el dominio de activación de la cinasa (V599E), que induce una actividad cinasa constitutiva y una transformación de las células NIH 3T3.

Por tanto, la Raf-1 activada es un activador intracelular del crecimiento celular. La proteína serina cinasa Raf-1 es un candidato a efector posterior en la cascada de la transducción de señales de mitógenos, ya que los oncogenes Raf superan la parada del crecimiento resultado del bloqueo de la actividad ras celular debido a una mutación celular (células revertientes ras) o a microinyección de anticuerpos anti-ras (Rapp, U.R., y col. (1988) en The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy, y A. Skalka (ed.) Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Smith, M.R., y col. (1986) Nature (Londres) 320:540-543).

Se requiere la función c-Raf para la transformación de diversos oncogenes unidos a la membrana y para la estimulación del crecimiento por mitógenos contenidos en el suero (Smith, M.R., y col. (1986) Nature (Londres) 320:540-543). La actividad de la proteína serina cinasa Raf-1 está regulada por mitógenos a través de la fosforilación (Morrison, D.K. y col. (1989) Cell 58:648-657), que también tiene efecto sobre la distribución subcelular (Olah, Z., y col. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., y col. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Entre los factores de crecimiento que activan Raf-1 se incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Morrison, D.K., y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), el factor estimulante de colonias (Baccarini, M., y col. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), insulina (Blackshear, P.J., y col. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), interleuquina 2 (Turner, B.C., y col (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) e interleuquina 3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Carroll, M.P., y col (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

Tras el tratamiento de las células con mitógeno, la proteína serina cinasa Raf-1 transitoriamente activada se transloca al área perinuclear y al núcleo (Olah, Z., y col. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., y col. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Las células que contienen Raf activada presentan alterado su patrón de expresión génica (Heidecker, G., y col. (1989) en Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pág. 339-374) y los oncogenes Raf activan la transcripción de los promotores dependientes de Ap-1/PEA3 en ensayos de transfección transitoria (Jamal, S., y col (1990) Science 344:463-466; Kaibuchi, K., y col (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., y col. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

Existen al menos dos rutas independientes para la activación de Raf-1 mediante mitógenos extracelulares: una que implica a la proteína cinasa C (KC) y una segunda iniciada por proteína tirosina cinasas (Blackshear, P.J. y col. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., y col (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., y col. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., y col. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). En ambos casos, la activación supone la fosforilación de la proteína Raf-1. La fosforilación de Raf-1 puede ser consecuencia de una cascada de cinasas amplificada por la autofosforilación o puede estar causada en su totalidad por la autofosforilación iniciada mediante la unión de un posible ligando de activación al dominio regulador de Raf-1, análogo a la activación de PKC mediante diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

El proceso de angiogénesis es el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos, generalmente capilares, a partir de vasculatura preexistente. La angiogénesis conlleva una o más de las siguientes etapas: (i) activación de las células endoteliales; (ii) aumento de la permeabilidad vascular; (iii) posterior disolución de la membrana basal y extravasación de componentes plasmáticos que llevan a la formación de una matriz extracelular de gel de fibrina provisional; (iv) proliferación y movilización de células endoteliales; (v) reorganización de las células endoteliales movilizadas para formar capilares funcionales; (vi) formación de asas capilares y (vii) depósito de membrana basal y reclutamiento de células perivasculares hacia los vasos recién formados.

La angiogénesis normal se activa durante el crecimiento tisular, desde el desarrollo embrionario hasta la madurez y, a continuación, entra en un periodo de quiescencia relativa durante la edad adulta.

La angiogénesis normal también se activa durante la cicatrización de heridas y en determinadas etapas del ciclo reproductivo femenino. La angiogénesis inapropiada o patológica se ha asociado con diversas patologías como varias retinopatías, enfermedad isquémica, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide y cáncer. La función de la angiogénesis en estados patológicos se describe, por ejemplo, en Fan y col., Trends in Pharmacol. Sci. 16:54-66; Shawver y col., DOT Vol. 2, N.º. 2, febrero de 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31.

En el cáncer, se ha demostrado que el crecimiento de los tumores sólidos depende de la angiogénesis. (véase Folkmann, J., J. Natl. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6.) Por consiguiente, las rutas proangiogénicas como dianas terapéuticas es una estrategia que están siendo ampliamente perseguidas para proporcionar nuevos tratamientos en estas áreas de grandes necesidades médicas no cumplidas.

Raf está implicada en los procesos angiogénicos. Los factores de crecimiento endotelial (p. ej., el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF) activan receptores tirosina cinasas (p. ej. VEGFR-2) y llevan a cabo la señalización a través de la cascada de Ras/Raf/Mek/Erk cinasas. La activación de VEGFR-2 mediante VEGF es una etapa crítica en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva en las células tumorales y también puede regularse por incremento en respuesta a determinados estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada por incremento tanto en el tumor como en los tejidos huésped asociados. El ligando VEGF activa VEGFR-2 uniéndose a su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto induce la dimerización del receptor de VEGFR y la autofosforilación de los restos de tirosina en el dominio cinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio cinasa funciona transfiriendo un fosfato del ATP a los restos de tirosina proporcionando, de este modo, sitios de unión para la señalización de proteínas en un punto posterior a VEGFR-2 en la cascada, lo que induce en última instancia el inicio de la angiogénesis (McMahon, G., The Oncologist, vol. 5 N.º 90001, 3-10, abril de 2000).

Los ratones con una alteración dirigida en el gen Braf mueren por defectos vasculares durante el desarrollo (Wojnowski, L. y col. 1997, Nature genetics 16, páginas 293- 296). Estos ratones muestran defectos en la formación del sistema vascular y en la angiogénesis, por ejemplo, hipertrofia de los vasos sanguíneos y aumento de la muerte por apoptosis de las células endoteliales diferenciadas.

Para la identificación de una ruta de transducción de señales y la detección de interferencias con otras rutas de señalización, diversos científicos han generados modelos o sistemas modelo adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (p. ej., Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (p. ej., White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para el examen de etapas en concreto de la cascada de transducción de señales pueden usarse compuestos que interfieran con la modulación de la señal (p. ej., Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el examen de rutas de transducción de señales dependientes de cinasa en modelos animales y/o de cultivo celular o en cualquier de los trastornos clínicos enumerados a lo largo de esta solicitud.

La determinación de la actividad cinasa es una técnica bien conocida viable para cualquier experto en la materia. Los sistemas de pruebas genéricas para la detección de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo, histona (p. ej., Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-8) o la proteína básica de mielina están bien descritas en la bibliografía (p. ej., Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992 *J. Biol. Chem.* 267, página 14535).

Para la identificación de los inhibidores de cinasas se dispone de diversos sistemas de ensayo (véase, por ejemplo, Walters y col., Nature Drug Discovery 2003; 2; páginas 259-266). Por ejemplo, en los ensayos de proximidad de centelleo (p. ej., Sorg y col., J. of Biomolecular Screening 2002, 7, 11-19) o ensayos flashplate, puede medirse la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no se detecta señal ni disminución de la radiactividad. Adicionalmente, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET, por sus siglas en inglés) y polarización fluorescente (PF) son útiles para los métodos de ensayo (por ejemplo, Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos no radiactivos de ensayo basados en ELISA usan fosfoanticuerpos específicos (AB). El fosfo-AB se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión se detecta con un segundo anticuerpo secundario conjugado, medido, por ejemplo, mediante quimioluminiscencia (por ejemplo, Ross y col. Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

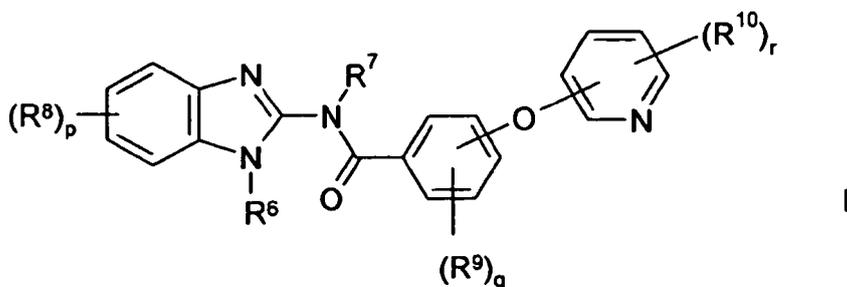
Las amidas de ácido antranílico y el uso de estas como medicamentos se describen en el documento WO 00/27819.

En el documento WO 03/030902 se describen derivados de imidazol como fármacos antiinflamatorios.

En el documento WO 02/46171 se describen derivados de anilopirimidina como inhibidores de ikk y las composiciones y métodos relacionados con los mismos.

La presente invención proporciona compuestos generalmente descritos como derivados de benzimidazol, tanto derivados arilo como heteroarilo que, preferiblemente, son inhibidores de cinasas y, más preferiblemente, inhibidores de la enzima cinasa raf. Puesto que la enzima es un efector de p21^{ras} posterior en la cascada, los inhibidores son útiles en las composiciones farmacéuticas de uso humano o veterinario en las que está indicada la inhibición de una o más rutas cinasa, preferiblemente de la ruta de la cinasa raf, por ejemplo, en el tratamiento de tumores y/o crecimiento de células cancerosas mediada por cinasas, preferiblemente por la cinasa raf. En especial, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres sólidos humanos o animales, por ejemplo, un cáncer murino, ya que la progresión de estos cánceres depende de la cascada de transducción de señales de la proteína ras y, por tanto, son susceptibles de tratamiento mediante la interrupción de la cascada, es decir, inhibiendo una o más cinasas, preferiblemente, mediante la inhibición de la cinasa raf. Por consiguiente, se administra el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por una o más rutas de cinasas, preferiblemente por la ruta de la cinasa raf, especialmente cánceres, incluido cánceres sólidos, como por ejemplo, carcinomas (p. ej., de pulmón, páncreas, tiroides, vejiga o colon), trastornos mieloides (p. ej., leucemia mieloide) o adenomas (p. ej., adenoma vellosos de colon), angiogénesis patológica y migración de células metastásicas. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento de la inflamación crónica dependiente de activación del complemento (Niculescu y col. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) e inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1) (Popik y col. (1998) J. Virol., 72: 6406-6413).

Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I



- 20 donde
- R^6, R^7 son independientemente entre sí H o A,
- A se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi y alcoxilquilo,
- R^8 se selecciona entre un grupo compuesto por H, A, cicloalquilo que comprende de 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 25 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A, cicloalquilo que comprende de 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{12}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$, $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{13}$, $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nSR^{11}$, $CH=N-OA$, $CH_2CH=N-OA$, $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$, $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$, $C(R^{13})HCOOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCOOR^{11}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$, $(CH_2)_nOCN$ y $(CH_2)_nNCO$, donde
- 30 R^{11}, R^{12} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$, o en $NR^{11}R^{12}$
- R^{11} y R^{12} forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 5, 6 o 7 átomos que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S,
- 40 R^{13}, R^{14} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, Hal, A, $(CH_2)_mAr^4$ y $(CH_2)_mHet$,

ES 2 380 201 T3

- Ar³, Ar⁴ son independientemente entre sí restos de hidrocarburos aromáticos que comprenden de 5 a 12 y, preferiblemente, de 5 a 10 átomos de carbono que opcionalmente están sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados entre un grupo compuesto por A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵,
- 5 Het es un resto heterocíclico saturado, insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo compuesto por A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵,
- R¹⁵, R¹⁶ se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A y (CH₂)_mAr⁶ donde
- 10 Ar⁶ es un hidrocarburo aromático de 5 o 6 átomos que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, 2-propilo, terc-butilo, Hal, CN, OH, NH₂ y CF₃,
- k, m y n son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
- R²¹ se selecciona independientemente entre las definiciones dadas para R¹³, R¹⁴ y
- p, r son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3, 4 o 5,
- 15 q es 0, 1, 2, 3 o 4,
- u es 0, 1, 2 o 3,
- y
- Hal se selecciona independientemente entre un grupo compuesto por F, Cl, Br y I;
- 20 las formas tautoméricas de los mismos, y los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas las mezclas de los mismos en todas las proporciones y, especialmente preferidos, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.
- Son incluso más preferidos los compuestos de fórmula I
- donde
- 25 R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,
- R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo y halógeno,
- q es 0 o 1,
- 30 R¹⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,
- 35 p es 0, 1, 2 o 3
- r es 0, 1 o 2
- 40 las formas tautoméricas de los mismos, y los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas las mezclas de los mismos en todas las proporciones y, especialmente preferidos, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el

- investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.
- Según se usa en este documento, el término «alquilo» se refiere preferiblemente a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfenilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo C₁₋₆, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de «alquilos» utilizados en este documento se incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo y similares.
- Según se usa en este documento, el término «alquilenos» se refiere preferiblemente a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo inferior, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de «alquilenos» usados en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.
- Según se usa en este documento, el término «halógeno» o «hal» se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).
- Según se usa en este documento, el término «haloalquilo» se refiere preferiblemente a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene preferiblemente al menos un átomo de carbono y como máximo 6 átomos de carbono, sustituido con al menos un halógeno, siendo el halógeno según se define en este documento. Entre los ejemplos de grupos «haloalquilo» de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.
- Según se usa en este documento, el término «cicloalquilo» preferiblemente se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático, que preferiblemente tiene de tres a siete átomos de carbono, que opcionalmente incluyen un enlazador alquilo, preferiblemente un enlazador alquilo C₁₋₆, a través del cual puede estar unido. El grupo alquilo o alquilo C₁₋₆ es como se define anteriormente. Entre los ejemplos de grupos «cicloalquilo» se incluyen, pero sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Según se usa en este documento, el término «cicloalquilenos» se refiere preferiblemente a un radical hidrocarburo divalente alicíclico no aromático, que preferiblemente tiene de tres a siete átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo inferior, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de «cicloalquilenos» según se usan en este documento se incluyen, pero sin limitaciones, ciclopropil-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopropil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo o ciclooctil-1,5-diilo y similares.
- Según se usa en este documento, el término «heterocíclico» o el término «heterocíclico» preferiblemente se refiere a un anillo heterocíclico de tres a doce átomos que tiene uno o más grados de insaturación que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas entre S, SO, SO₂, O o N, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Este anillo puede estar opcionalmente fusionado con uno o más anillos «heterocíclicos» o anillos cicloalquilos diferentes. Entre los ejemplos de restos «heterocíclicos» se incluyen, pero sin limitaciones, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, pirrolidona, piperidina, morfolino, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.
- Según se usa en este documento, el término «heterocíclicileno» preferiblemente se refiere a un anillo heterocíclico dirradical de tres a doce átomos que tiene uno o más grados de insaturación que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, SO, SO₂, O o N, opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo inferior, permitiéndose

grados múltiples de sustitución. Estos anillos pueden fusionarse opcionalmente con uno o más anillos benceno o a uno o más anillos «heterocíclicos» o anillos cicloalquilos diferentes. Entre los ejemplos de «heterociclicenos» se incluyen, pero sin limitaciones, tetrahidrofurano-2,5-diilo, morfolino-2,3-diilo, pirano-2,4-diilo, 1,4-dioxano-2,3-diilo, 1,3-dioxano-2,4-diilo, piperidina-2,4-diilo, piperidina-1,4-diilo, pirrolidina-1,3-diilo, morfolino-2,4-diilo y similares.

5 Según se usa en este documento, el término «arilo» preferiblemente se refiere a un anillo de benceno opcionalmente sustituido o a un sistema de anillos de benceno opcionalmente sustituido fusionado a uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos para formar, por ejemplo, sistemas de anillos de antraceno, fenantreno o naftaleno. Entre los ejemplos de sustituyentes opcionales se incluyen alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxilo, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo aciloxi, aroiloxi, heteroaróiloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo, heteroarilo o arilo, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de grupos «arilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

15 Según se usa en este documento, el término «arileno» preferiblemente se refiere a un anillo dirradical de benceno o a un sistema de anillos dirradicales de benceno fusionado a uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituidos con alquilo, carboxilo, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo, opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, aciloxi, aroiloxi, heteroaróiloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo y arilo, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de «arilenos» se incluyen, pero sin limitación, bencen-1,4-diilo, naftalen-1,8-diilo, antracén-1,4-diilo y similares.

25 Según se usa en este documento, el término «aralquilo» preferiblemente se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, según se define en este documento, unido a través de un enlazador alquilo, en el que el grupo alquilo es como se define en este documento. Entre los ejemplos de «aralquilos» se incluyen, pero sin limitaciones, bencilo, fenilpropilo, 2-pirridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazoliletilo.

30 Según se usa en este documento, el término «heteroarilo» se refiere preferiblemente a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete átomos, o a un sistema de anillos aromático bicíclico fusionado que comprende dos de estos anillos aromáticos monocíclicos de cinco a siete átomos. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más heteroátomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde se permiten sustituciones con heteroátomos de N-óxidos y óxidos de azufre y pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres miembros seleccionados entre el grupo compuesto por alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituidos con alquilo, carboxilo, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, aciloxi, aroiloxi, heteroaróiloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo, heteroarilo o arilo, permitiéndose grados múltiples de sustitución. Entre los ejemplos de grupos «heteroarilo» utilizados en este documento se incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo y versiones sustituidas de los mismos.

40 Según se usa en este documento, el término «heteroarileno» preferiblemente se refiere a un anillo aromático dirradical de cinco a siete átomos o a un anillo aromático dirradical heterocíclico policíclico que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que se permiten sustituciones heteroaromáticas de N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo compuestos por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituidos con alquilo, carboxilo, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, aciloxi, aroiloxi, heteroaróiloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo o arilo, permitiéndose grados múltiples de sustitución. En el caso de sistemas dirradicales de anillos aromáticos policíclicos, uno o más de los anillos pueden contener uno o más heteroátomos. Entre los ejemplos de «heteroarilenos» utilizados en este documento son furan-2,5-diilo, tiofeno-2,4-diilo, 1,3,4-oxodiazol-2,5-diilo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,3-diilo, piridin-2,5-diilo, pirimidin-2,4-diilo, quinolin-2,3-diilo y similares.

55 Como se usa en este documento, el término «alcoxi» preferiblemente se refiere al grupo R_aO- , donde R_a es alquilo como se define anteriormente y el término «alcoxi» preferiblemente se refiere a un grupo alcoxi como se define en este documento donde el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alcoxi útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

- Según se usa en este documento, el término «haloalcoxi» preferiblemente se refiere al grupo R_aO- , donde R_a es haloalquilo como se define anteriormente y el término «haloalcoxi» preferiblemente se refiere a un grupo haloalcoxi como se define en este documento, donde el resto haloalquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos haloalcoxi útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi sustituidos con uno o más grupos halo, por ejemplo, trifluorometoxi.
- 5
- Según se utiliza en este documento, el término «aralcoxi» se refiere preferiblemente al grupo $R_C R_B O-$, donde R_B es alquilo y R_C es arilo según se define anteriormente.
- Según se usa en este documento, el término «ariloxi» se refiere preferentemente al grupo $R_C O-$, donde R_C es arilo según se define anteriormente.
- 10
- Como se usa en este documento, el término «alquilsulfanilo» preferiblemente se refiere al grupo $R_A S-$, donde R_A es alquilo como se define anteriormente y el término «alquilsulfanilo» preferiblemente se refiere a un grupo alquilsulfanilo como se define en este documento donde el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.
- Como se usa en este documento, el término «haloalquilsulfanilo» preferiblemente se refiere al grupo $R_D S-$, donde R_D es haloalquilo como se define anteriormente y el término «haloalquilsulfanilo» preferiblemente se refiere a un grupo haloalquilsulfanilo como se define en este documento donde el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.
- 15
- Como se usa en este documento, el término «alquilsulfenilo» preferiblemente se refiere al grupo $R_A S(O)-$, donde R_A es alquilo como se define anteriormente y el término «alquilsulfenilo» preferiblemente se refiere a un grupo alquilsulfenilo como se define en este documento donde el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.
- 20
- Como se usa en este documento, el término «alquilsulfonilo» preferiblemente se refiere al grupo $R_A SO_2-$, donde R_A es alquilo como se define anteriormente y el término «alquilsulfonilo» preferiblemente se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se define en este documento donde el resto alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.
- Según se usa en este documento, el término «oxo» preferiblemente se refiere al grupo $=O$.
- Según se usa en este documento, el término «mercapto» preferiblemente se refiere al grupo $-SH$.
- 25
- Según se usa en este documento, el término «carboxi» preferiblemente se refiere al grupo $-COOH$.
- Según se usa en este documento, el término «ciano» preferiblemente se refiere al grupo $-CN$.
- Según se usa en este documento, el término «cianoalquilo» preferiblemente se refiere al grupo $-R_B CN$, donde R_B es alquileo según se define anteriormente. Entre los ejemplos de grupos «cianoalquilo» útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, cianometilo, cianoetilo y cianoisopropilo.
- 30
- Según se usa en este documento, el término «aminosulfonilo» preferiblemente se refiere al grupo $-SO_2 NH_2$.
- Según se usa en este documento, el término «carbamoilo» preferiblemente se refiere al grupo $-C(O)NH_2$.
- Según se usa en este documento, el término «sulfanilo» se refiere al grupo $-S-$.
- Según se usa en este documento, el término «sulfenilo» se refiere al grupo $-S(O)-$.
- 35
- Según se usa en este documento, el término «sulfonilo» se refiere al grupo $-S(O)_2-$ o $-SO_2-$.
- Según se usa en este documento, el término «acilo» se refiere preferiblemente al grupo $R_F C(O)-$, donde R_F es alquilo, cicloalquilo o heterocicilo según se define en este documento.
- Según se usa en este documento, el término «aróilo» se refiere preferiblemente al grupo $R_C C(O)-$, donde R_C es arilo según se define en este documento.
- 40
- Según se usa en este documento, el término «heteroaróilo» se refiere preferiblemente al grupo $R_E C(O)-$, donde R_E es heteroarilo según se define en este documento.

Según se usa en este documento, el término «alcoxicarbonilo» se refiere preferentemente al grupo $R_AOC(O)-$, donde R_A es alquilo según se define en este documento.

Según se usa en este documento, el término «aciloxi» se refiere preferentemente al grupo $R_FC(O)O-$, donde R_F es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo según se define en este documento.

5 Según se usa en este documento, el término «ariloxi» se refiere preferentemente al grupo $R_C C(O)O-$, donde R_C es arilo según se define en este documento.

Según se usa en este documento, el término «heteroariloxi» se refiere preferentemente al grupo $R_EC(O)-$, donde R_E es heteroarilo según se define en este documento.

Según se usa en este documento, el término «carbonilo» o «resto carbonilo» se refiere preferentemente al grupo $C=O$.

10 Según se usa en este documento, el término «tiocarbonilo» o «resto tiocarbonilo» se refiere preferentemente al grupo $C=S$.

Según se usa en este documento, el término «amino», «grupo amino» o «resto amino» se refiere preferentemente al grupo $NR_G R_{G'}$, donde R_G y $R_{G'}$ se seleccionan preferentemente, independientemente entre sí, entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilencicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, acilo y aroilo. Si R_G y $R_{G'}$ son ambos hidrógeno, $NR_G R_{G'}$ también se denomina «resto amino no sustituido» o «grupo amino no sustituido». Si R_G y/o $R_{G'}$ son distintos a hidrógeno, $NR_G R_{G'}$ también se denomina «resto amino sustituido» o «grupo amino sustituido».

15

Según se usa en este documento, el término «imino» o «resto imino» se refiere preferentemente al grupo $C=NR_G$, donde R_G se selecciona preferentemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilencicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, acilo y aroilo. Si R_G es hidrógeno, $C=NR_G$ también se denomina «resto imino no sustituido». Si R_G es un resto diferente a hidrógeno, $C=NR_G$ también se denomina «resto imino sustituido».

20

Según se usa en este documento, el término «resto eten-1,1-diilo» se refiere preferentemente al grupo $C=CR_K R_L$, donde R_K y R_L se seleccionan preferentemente, independientemente entre sí, del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquilo, nitro, alquilencicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, acilo y aroilo. Si ambos hidrógenos R_K y R_L son hidrógeno, $C=CR_K R_L$ también se denomina «resto eten-1,1-diilo no sustituido». Si uno de los dos, R_K o R_L , o ambos son un resto distinto a hidrógeno, $C=CR_K R_L$ también se denomina «resto eten-1,1-diilo sustituido».

25

Según se usa en este documento, los términos «grupo», «resto» y «radical» o «grupos», «restos» y «radicales» normalmente se utilizan como sinónimos, respectivamente, como es práctica normal en la técnica.

30

Según se usa en este documento, el término «opcionalmente» significa que los acontecimientos descritos posteriormente pueden o no ocurrir e incluye tanto acontecimientos que ocurren como acontecimientos que no ocurren.

[Solo para información técnica] Según se usa en este documento, el término «derivado farmacéuticamente aceptable» se refiere preferentemente a cualquier derivado fisiológicamente funcional de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras su administración a un mamífero es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Estos derivados son evidentes para los expertos en la materia, sin necesidad de experimentación, y con referencia a las enseñanzas del Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª edición, vol 1: Principles and Practice, que se incorpora a este documento por referencia hasta el grado en que muestra derivados fisiológicamente funcionales. Estos derivados incluyen preferentemente compuestos denominados profármacos, por ejemplo, compuestos según la invención que se derivatizan con grupos alquilo, grupos acilo, azúcares o péptidos, como oligopéptidos y que se degradan o metabolizan fácilmente en los compuestos activos según la invención. Entre estos derivados se incluyen preferentemente derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención. Los polímeros y métodos adecuados para producir derivados poliméricos biodegradables son conocidos en la técnica, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

35

40

Según se usa en este documento, el término «solvato» se refiere preferentemente a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal o derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un solvente. Estos solventes para el objetivo de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, agua,

50

etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el solvente usado es agua. Son ejemplos de solvatos adecuados los mono o dihidratos o alcoholatos de los compuestos según la invención.

Según se usa en este documento, el término «sustituido» preferiblemente se refiere a la sustitución con el denominado sustituyente o sustituyentes, permitiéndose grados múltiples de sustitución a menos que se establezca lo contrario.

5 Algunos de los compuestos descrito en este documento pueden contener uno o más átomos quirales o pueden ser capaces, por otro lado, de existir como dos o más estereoisómeros, que normalmente son enantiómeros y/o diastereoisómeros. Por consiguiente, entre los compuestos de esta invención se incluyen mezclas de estereoisómeros, especialmente mezclas de enantiómeros, así como estereoisómeros purificados, especialmente enantiómeros purificados o mezclas estereoisoméricamente enriquecidas, especialmente mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula I anterior, así como cualquier mezcla completa o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales. También se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de las fórmulas y subfórmulas correspondientes de los mismos. Se entiende que si R⁶ es hidrógeno (H) o cualquier otro grupo propenso a la disociación, el resto benzimidazol puede estar en dos o más formas tautoméricas, que normalmente están en una relación de equilibrio entre sí por lo que normalmente no pueden separarse. El equilibrio puede depender de diversas cuestiones, como el estado de agregación, el valor de pH, el solvente en que están diluidos los compuestos, etc. Por tanto, todas las formas tautoméricas son objeto de la presente invención, independientemente de que forma tautomérica se represente en la fórmula respectiva.

Los racematos obtenidos pueden separarse en los isómeros de forma mecánica o química mediante métodos conocidos *per se*. Los diastereoisómeros se forman preferiblemente a partir de las mezclas racémicas mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, como el ácido β-canforsulfónico. También es ventajosa la resolución de enantiómeros con la ayuda de una columna rellena de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina); un ejemplo de eluyente adecuado es una mezcla de hexano/isopropanol/acetonitrilo.

La resolución de diastereoisómeros también puede realizarse mediante procesos de purificación convencionales como, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Por supuesto, también es posible obtener compuestos ópticamente activos de fórmula I mediante métodos descritos anteriormente y a continuación usando materias primas que sean ya ópticamente activas.

A menos que se indique lo contrario, se entenderá que la referencia a los compuestos de fórmula I incluye preferiblemente la referencia de las correspondientes subfórmulas de los mismos, por ejemplo, las subfórmulas I.1 a I.18 y, preferiblemente, las fórmula Ia a Id. También se entiende que las realizaciones siguientes, incluyendo usos y composiciones, aunque referidas con respecto a la fórmula I, preferiblemente son también aplicables a las subfórmulas I.1 a I.18 y, preferiblemente, a las fórmulas Ia a Id.

Especialmente son objeto de la presente invención compuestos de fórmula I en los que uno o más sustituyentes o grupos, preferiblemente la mayor parte de los sustituyentes o grupos, tienen una definición que se indica como preferida, más preferida, incluso más preferida y especialmente preferida.

En los compuestos de fórmula I, el término alquilo se refiere más preferiblemente a un resto alquilo ramificado o no ramificado, preferiblemente un resto alquilo no ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4 y, especialmente, 1 o 2 átomos de carbono, o un resto alquilo ramificado que comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 3, 4, 5 o 6, más preferiblemente, 3 o 4 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, especialmente con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, hasta perhaloalquilo, con uno o más grupos hidroxilo o con uno o más grupos amino, que pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos con alquilo. Si un resto alquilo está sustituido con halógeno, normalmente comprende 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno, dependiendo del número de átomos de carbono del resto alquilo. Por ejemplo, un grupo metilo puede comprender 1, 2 o 3 átomos de halógeno, un grupo etilo (un resto alquilo que comprende 2 átomos de carbono) puede comprender 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. Si se sustituye un resto alquilo con grupos hidroxilo, este normalmente comprende uno o dos, preferiblemente uno, grupos hidroxilo. Si el grupo hidroxilo se sustituye con alquilo, el alquilo sustituyente comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y preferiblemente está sustituido o no sustituido con halógeno y, más preferiblemente, no sustituido. Si se sustituye un resto alquilo con grupos amino, este normalmente comprende uno o dos, preferiblemente uno, grupos amino. Si el grupo amino se sustituye con alquilo, el alquilo sustituyente comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y preferiblemente está sustituido o no

- sustituido con halógeno y, más preferiblemente, no sustituido. Según los compuestos de fórmula I, el alquilo se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, isopropilo, terc-butilo, 2-aminoetilo, N-metil-2-aminoetilo, N,N-dimetil-2-amino etilo, N-etil-2-aminoetilo, N,N-dietil-2-aminoetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxietilo y 2-etoxietilo, además se prefiere el grupo compuesto por 2-butilo, n-pentilo, neo-nentilo, isopentilo, hexilo y n-decilo, más preferiblemente de metilo, etilo, trifluorometilo, isopropilo y terc-butilo.
- 5
- En los compuestos de fórmula I, el alquenilo se selecciona más preferiblemente entre el grupo compuesto por alilo, 2 o 3-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, preferiblemente además, 4-pentenilo, isopentenilo y 5-hexenilo.
- En los compuestos de fórmula I, el alquileo es más preferiblemente no ramificado y es incluso más preferiblemente metileno o etileno, preferiblemente además, propileno o butileno.
- 10
- En los compuestos de fórmula I, el alquilencicloalquilo tiene, más preferiblemente, de 5 a 10 átomos de carbono y es, incluso más preferiblemente, metilenciclopropilo, metilenciclobutilo, preferiblemente además, metilenciclopentilo, metilenciclohexilo o metilencicloheptilo, alternativamente además, etilenciclopropilo, etilenciclobutilo, etilenciclopentilo, etilenciclohexilo o etilencicloheptilo, propilenciclopentilo, propilenciclohexilo, butilenciclopentilo o butilenciclohexilo.
- 15
- En los compuestos de fórmula I, el término «alcoxi» más preferiblemente comprende grupos de fórmula O-alquilo, donde alquilo es un grupo alquilo como se define anteriormente. Incluso más preferido, el alcoxi se selecciona entre el grupo compuesto por metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 2-butoxi, terc-butoxi y derivados halogenados, especialmente perhalogenados, de los mismos. Los derivados perhalogenados preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por O-CCl₃, O-CF₃, O-C₂Cl₅, O-C₂F₅, O-C(CCl₃)₃ y O-C(CF₃)₃.
- 20
- En los compuestos de fórmula I, el término «alcoxialquilo» comprende más preferiblemente restos ramificados y no ramificados y son incluso más preferidos restos no ramificados, de fórmula C_uH_{2u+1}-O-(CH₂)_v donde u y v son independientemente entre sí de 1 a 6. Son especialmente preferidos u = 1 y v = 1 a 4.
- En compuestos de fórmula I, el término «alcoxialquilo» incluye grupos alcoxialquilo como se define anteriormente, donde uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno, por ejemplo, hasta perhaloalcoxialquilo.
- 25
- En los compuestos de fórmula I, el cicloalquilo más preferiblemente tiene de 3-7 átomos de carbono y es incluso más preferido ciclopropilo o ciclobutilo, preferiblemente, además ciclopentilo o ciclohexilo, además también cicloheptilo, especialmente preferible ciclopentilo.
- 30
- En los compuestos de fórmula I, de Ar³ a Ar⁶ se selecciona más preferiblemente, de forma independiente entre sí, entre fenilo, naftilo y bifenilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados entre el grupo compuesto por A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵.
- 35
- En los compuestos de fórmula I, het es más preferiblemente un resto heterocíclico aromático opcionalmente sustituido e, incluso más preferiblemente, un resto heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes se seleccionan preferiblemente entre A, CN y Hal. Incluso más preferiblemente, het se selecciona entre el grupo compuesto por 1-piperidilo, 1-piperazilo, 1-(4-metil)-piperazilo, 4-metilpiperazin-1-ilamino, 4-morfolinilo, 1-4-pirrolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-(2-metil)pirazolidinilo, 1-imidazolidinilo o 1-(3-metil)-imidazolidinilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2-piridazilo, 4-piridazilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-pirazinilo y 3-pirazinilo.
- Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde n es 0 o 1 y especialmente 0.
- 40
- Otro aspecto preferido de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, donde n es 0 en los restos R⁸, R⁹ y/o R¹⁰ y especialmente en R¹⁰.
- Algunos grupos más preferidos de compuestos pueden estar expresados por las subfórmulas I.1) a I.18) siguientes, que se ajustan a la fórmula I y en los que los radicales no indicados con mayor detalle son como se define en la fórmula I, pero en las que
- I.1) p es 1, 2 o 3;
- 45 I.2) p es 1, 2 o 3 y

- R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$;
- l.3) p es 1, 2 o 3,
- 5 R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$ y
- n es 0, 1, 2, preferiblemente 0 o 1;
- l.4) p es 1, 2 o 3,
- 10 R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1 y
- q es 0 o 1;
- 15 l.5) p es 1, 2 o 3,
- R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1 y
- 20 q es 0 o 1;
- l.6) p es 1, 2 o 3,
- R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 25 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1 y
- q es 0 o 1;
- l.7) p es 1, 2 o 3,
- R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 30 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,
- q es 0 o 1 y
- R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y, especialmente, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$;
- 35 l.8) p es 1, 2 o 3,

- R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,
- n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,
- 5 q es 0 o 1,
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y, especialmente, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y
- 10 k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2;
- I.9) p es 1, 2 o 3,
- R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,
- 15 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,
- q es 0 o 1,
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y, especialmente, (CH₂)_nCONR¹¹R¹²,
- 20 k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- I.10) R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,
- 30 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,
- q es 0 o 1,
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y, especialmente, (CH₂)_nCONR¹¹R¹²,
- 35 k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- I.11) R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,
- 40

- q es 0 o 1,
- 5 R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y, especialmente, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,
- k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- 10 I.12) R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 15 R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y, especialmente, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,
- k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- 20 r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- I.13) R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 25 q es 0 o 1,
- 30 R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y, especialmente, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,
- k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- I.14) q es 0 o 1,
- 35 R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y, especialmente, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,
- 40 k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y
- r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;
- I.15) R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y, especialmente, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

5 k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

10 I.16) R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $\text{CH}(\text{Hal})_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y, especialmente, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

15 I.17) R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $\text{CH}(\text{Hal})_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y, especialmente, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

20

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

25 I.18) R^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $\text{CH}(\text{Hal})_2$, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$, preferiblemente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y, especialmente, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y

25

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1.

30 Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde p es 1, 2 o 3 y R^8 se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, F, Cl, Br, CF_3 , $\text{C}(\text{CF}_3)_3$, metoxi, etoxi, terc-butoxi, perfluoro terc-butoxi ($\text{OC}(\text{CF}_3)_3$), metilsulfanilo (SCH_3), etilsulfanilo (SCH_2CH_3), acetilo (COCH_3), propionilo (COCH_2CH_3), butirilo ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) y SO_2CF_3 . Si p es 2 o 3, todos los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

35 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde la suma de h e i excede de 0.

Otra realización más preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde h y/o i son 0.

40 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde r es 0 o 1. Si r es 1, R^{10} es preferiblemente $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ y, especialmente, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, donde n es 0. En esta realización, R^{11} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H y A, más preferiblemente por H y alquilo y, especialmente, es H, y R^{12} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H y A y, más preferiblemente por H, alquilo no sustituido y alquilo sustituido, que comprende preferiblemente 1 y 6 y, especialmente, 1 o 2 átomos de carbono. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen grupos amino como NH_2 , NHCH_3 , NHCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y grupos carboxilo y derivados de los mismos, como COOH , COOCH_3 , CONH_2 y CONHCH_3 . Especialmente preferidos como resto R^{10} son CONHCH_3 , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ y $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. R^{10} preferiblemente está ligado en una posición vecinal al átomo de nitrógeno del resto piridinilo, es decir, en la posición 2 y/o 6 del resto piridinilo.

45

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y preferiblemente de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde q es 1, es decir, el resto fenileno está unido al grupo oxamida y el radical O está sustituido una vez, preferiblemente por un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo y halógeno y, más preferiblemente, entre metilo, etilo, F, Cl y Br.

5 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde q es 0, es decir, el resto fenileno está unido al grupo oxamida y el radical O no está sustituido.

10 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde O está unido en la posición para (p) o meta (m) del resto fenilo que está unido directamente al resto oxamida.

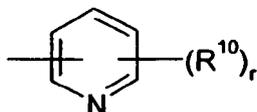
Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde dicho resto piridinilo está unido a O en la posición 3 o 4, preferiblemente en la posición 4, en relación con el átomo de nitrógeno del resto piridinilo.

15 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde el resto piridinilo unido al radical O comprende uno o más sustituyentes R^{10} y donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R^{10} se selecciona entre restos carbamoilo sin sustituir o sustituidos. Los restos carbamoilo sustituidos se seleccionan preferiblemente entre $CONHR^{23}$ o $CONR^{23}R^{24}$, preferiblemente $CONHR^{23}$, donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente entre las definiciones proporcionadas para R^8 , más preferiblemente seleccionados entre alquilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo y butilo, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nOR^{12}$, donde R^{11} , R^{12} y n son como se define anteriormente. En esta realización, n preferiblemente no es 0 y, más preferiblemente, es de 1 a 3 y especialmente de 1 a 2. Los ejemplos preferidos para R^{23} se seleccionan entre el grupo compuesto por metilo, etilo, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

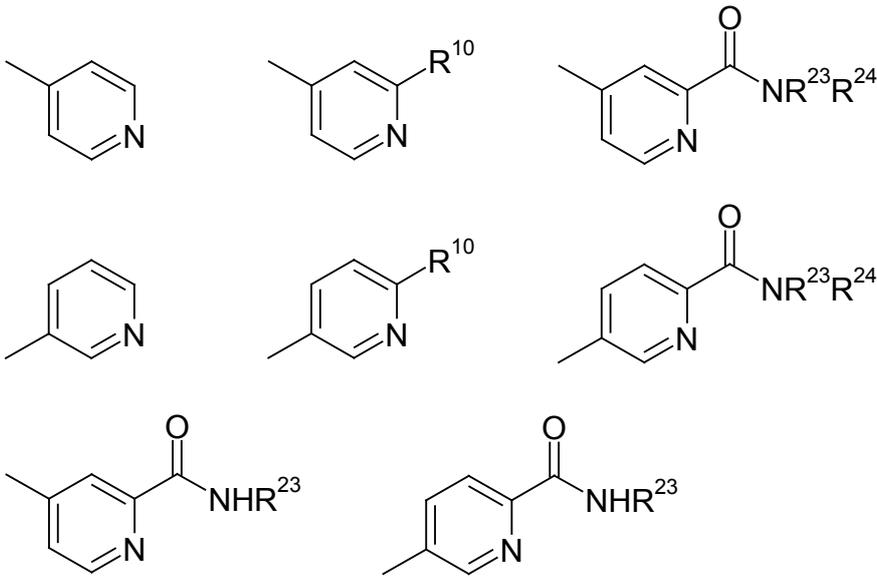
25 Otras realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde el resto piridinilo unido al radical O comprende uno o más sustituyentes R^{10} y donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R^{10} se selecciona entre restos carbamoilo sustituidos. Los restos carbamoilo sustituidos se seleccionan preferiblemente entre $CONHR^{23}$ donde R^{23} es preferiblemente alquilo C_{1-4} no sustituido y, específicamente, metilo.

30 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde el resto piridinilo unido al radical O comprende uno o más sustituyentes R^{10} y donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R^{10} se selecciona entre restos carbamoilo sustituidos. Los restos carbamoilo sustituidos se seleccionan preferiblemente entre $CONHR^{23}$, donde R^{23} se selecciona entre $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nOR^{12}$, donde R^{11} , R^{12} y n son como se define anteriormente. En esta realización, n preferiblemente no es 0 y, más preferiblemente, es de 1 a 3 y especialmente de 1 a 2. Los ejemplos preferidos para R^{23} se seleccionan entre el grupo compuesto por $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

35 Otra realización preferida de la realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde



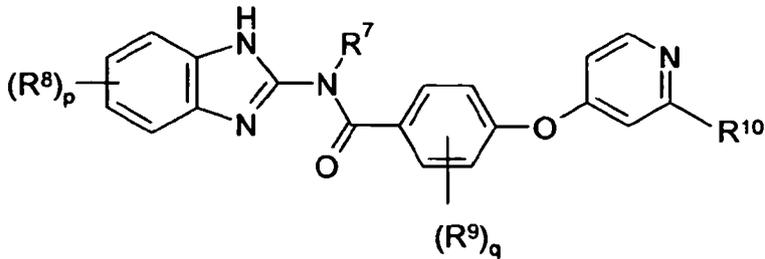
se selecciona a partir de las fórmulas



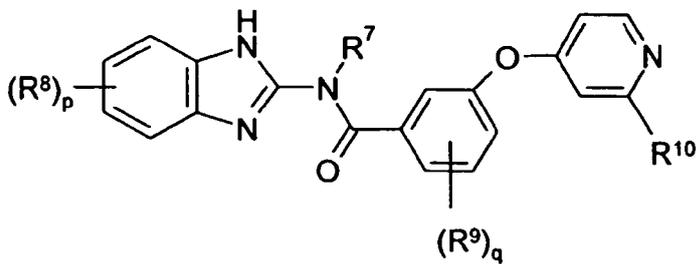
donde R^{10} , R^{23} y R^{24} se definen como anteriormente y a continuación.

- 5 Otra realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18), donde una o más características de las realizaciones mencionadas antes y a continuación se combinan en un compuesto.

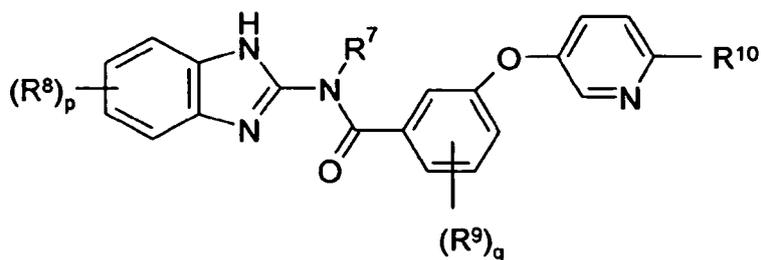
10 Por tanto, son objeto de la presente invención compuestos de fórmula I especialmente preferidos según una o más de las fórmulas Ia, Ib, Ic e Id,



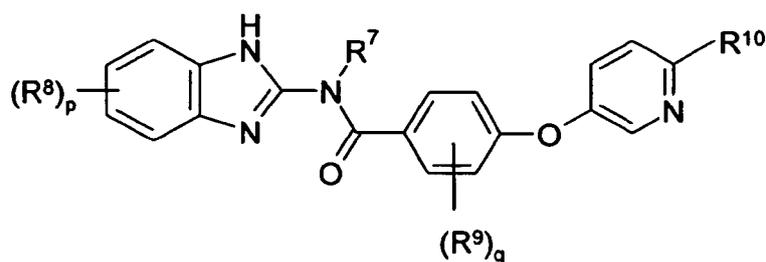
Ia



Ib



Ic



Id

5 donde R^7 , R^8 , p , R^9 y q son como se define anteriormente y a continuación, y R^{10} es H o como se define anteriormente y a continuación y, preferiblemente, todos son como se define en las subfórmulas I.1) a I.18) y/o las realizaciones relacionadas con estas;

las formas tautoméricas de los mismos, y los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo las mezclas de los mismos en todas las proporciones y, especialmente preferidas, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Una realización preferida se refiere a derivados benzimidazol como se describe en este documento, donde

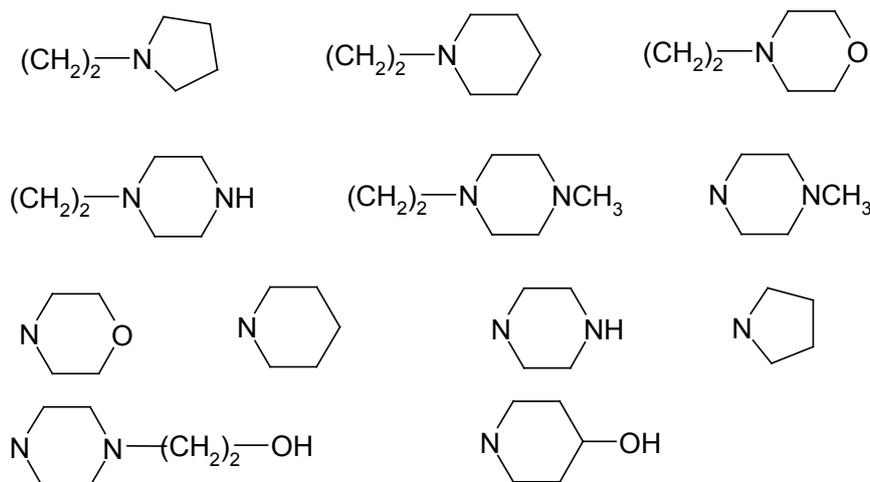
10 R^{10} es $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y

r es 0 o 1,

y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

15 Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y, preferiblemente, de una o más subfórmulas I.1) a I.18) y la a Id, donde R^{10} es un resto carbamoilo sustituido $CONHR^{23}$ o $CONR^{23}R^{24}$, preferiblemente $CONHR^{23}$, donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente entre las definiciones dadas para R^8 , seleccionados más preferiblemente entre $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nOR^{12}$, donde R^{11} , R^{12} y n se definen como anteriormente. En esta realización, n preferiblemente no es 0 y, más preferiblemente, es de 1 a 3 y especialmente de 1 o 2. Los ejemplos preferidos para R^{23} se seleccionan entre el grupo compuesto por $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$ y $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y de las fórmulas

20

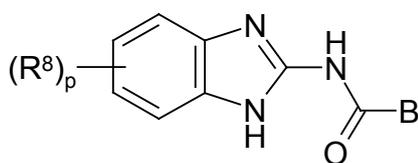


5 Se entiende que cuando un resto, por ejemplo R^8 , R^9 , R^{10} o R^{14} o R^{23} , está comprendido dos o más veces en una o más de las fórmulas I y de las subfórmulas correspondientes de las mismas, se selecciona en cada caso independientemente entre sí de las definiciones dadas para el resto en particular. Por ejemplo, R^{11} y R^{12} se definen como seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por H, A, $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^3$ y $(\text{CH}_2)_m\text{Het}$. Entonces $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ puede ser $(\text{CH}_2)_n\text{NA}(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ (si $\text{R}^{11} = \text{A}$, $\text{R}^{12} = \text{A}$ y $\text{R}^{12} = \text{H}$), así como $(\text{CH}_2)_n\text{NA}(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ (si $\text{R}^{11} = \text{A}$, $\text{R}^{12} = \text{H}$ y $\text{R}^{12} = \text{A}$) o $(\text{CH}_2)_n\text{NA}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ (si $\text{R}^{11} = \text{A}$, $\text{R}^{12} = \text{H}$ y $\text{R}^{12} = (\text{CH}_2)_m\text{Het}$). Por consiguiente, si un compuesto de fórmula I comprende un resto R^8 , R^9 y R^{10} , entonces por ejemplo, R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser todos $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, donde todos los restos R^{13} son el mismo (por ejemplo, CH_2Hal , donde Hal es Cl; entonces todos los restos R^8 , R^9 y R^{10} son el mismo) o diferentes (por ejemplo CH_2Hal , donde en R^8 Hal es Cl; en R^9 Hal es F y en R^{10} Hal es Br; entonces todos los restos R^8 , R^9 y R^{10} son diferentes) o por ejemplo R^8 es $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$, R^9 es NO_2 y R^{10} es $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{11}$, donde R^{11} y R^{13} pueden ser el mismo (por ejemplo ambos pueden ser H o ambos pueden ser A que es metilo) o diferentes (por ejemplo R^{11} puede ser H y R^{13} puede ser A que es metilo).

Si no se establece otra cosa, la referencia a los compuestos de fórmula I también incluye las subfórmulas relacionadas con esta, especialmente las subfórmulas I.1) a I.18) y la a Id.

20 Son objeto de la presente invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I en los que al menos uno de los restos mencionados en dicha fórmula tiene una de las definiciones preferidas y especialmente preferidas anteriormente y a continuación.

La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula Ie



25 donde

$(\text{R}^8)_p$ indica sin sustituyente;

$(\text{R}^8)_p$ es 4- CH_3 ;

$(\text{R}^8)_p$ es 4- CF_3 ;

$(\text{R}^8)_p$ es 5-Cl;

30 $(\text{R}^8)_p$ es 5- CF_3 ;

(R⁸)_p es 4-CH₃ y 5-CH₃;

(R⁸)_p es 4-CH₃ y 5-Cl;

(R⁸)_p es 4-Br y 6-CF₃;

(R⁸)_p es 4-CF₃ y 6-Br;

5 (R⁸)_p es 5-Cl y 6-CF₃;

(R⁸)_p es 4-CH₃;

(R⁸)_p es 4-Cl, 6-CF₃;

(R⁸)_p es 4-CF₃, 6-Cl;

(R⁸)_p es 5-Cl y 6-CH₃;

10 (R⁸)_p es 5-Cl y 6-CF₃;

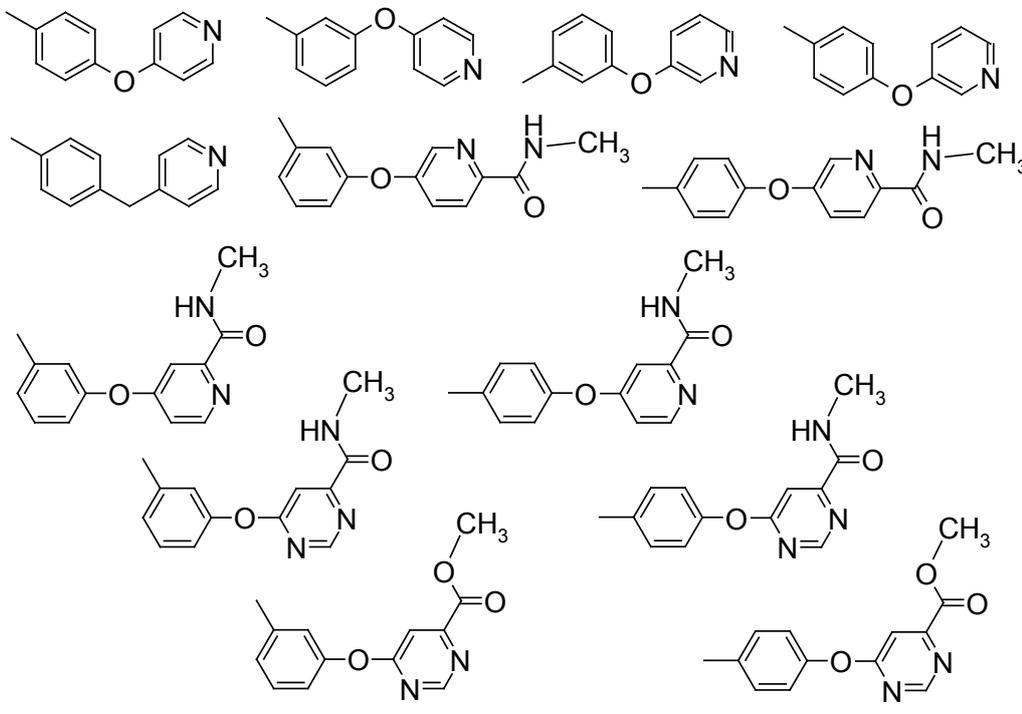
(R⁸)_p es 4-CF₃ y 6-CF₃;

(R⁸)_p es 5-Cl y 6-Cl;

y/o

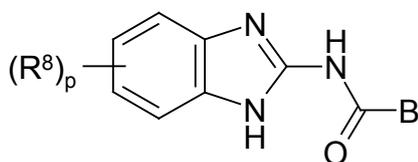
(R⁸)_p es 5-CH₃;

15 y donde B se selecciona entre el grupo proporcionado a continuación:



20 las formas tautoméricas de los mismos, y los derivados, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones y, más preferiblemente, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos y especialmente preferidas las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula lee



(lee) ,

5 donde

(R⁸)_p indica sin sustituyente;

(R⁸)_p es 5-Cl;

(R⁸)_p es 5-CF₃;

(R⁸)_p es 4-CH₃ y 5-Cl;

10 (R⁸)_p es 4-Br y 6-CF₃;

(R⁸)_p es 5-Cl y 6-CF₃;

(R⁸)_p es 4-CH₃;

(R⁸)_p es 4-Cl, 6-CF₃;

(R⁸)_p es 5-Cl y 6-CH₃;

15 (R⁸)_p es 4-CF₃ y 6-CF₃;

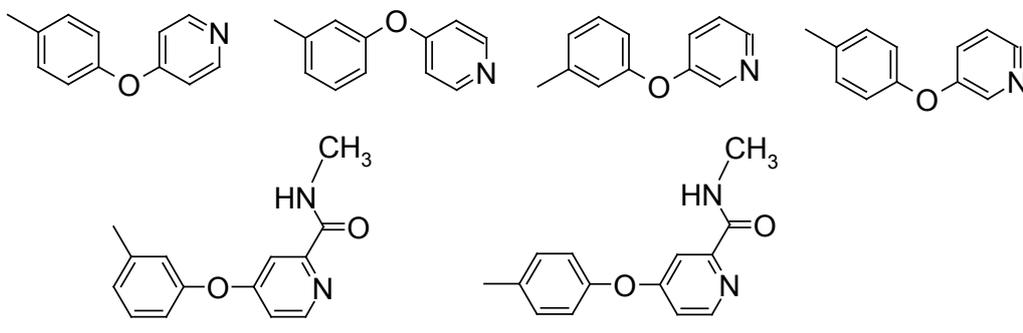
(R⁸)_p es 5-Cl y 6-Cl;

y/o

(R⁸)_p es 5-CH₃;

y donde B se selecciona entre el grupo proporcionado a continuación:

20

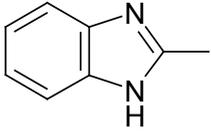
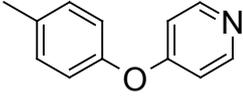
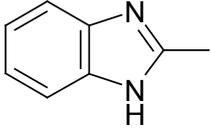
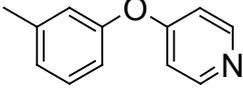
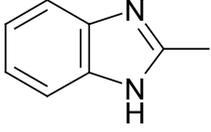
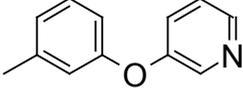
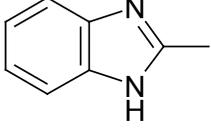
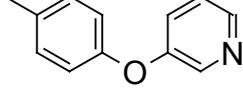
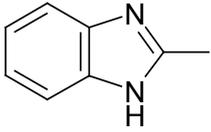
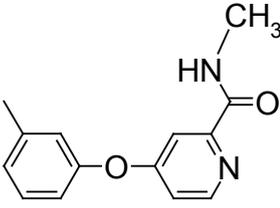
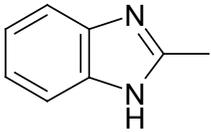
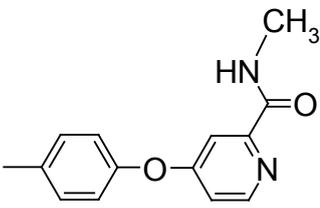
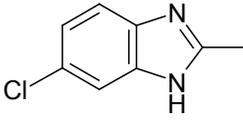
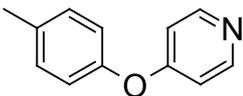
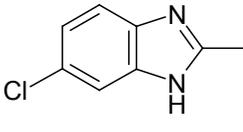
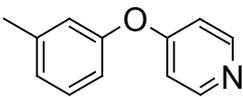


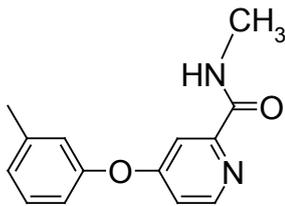
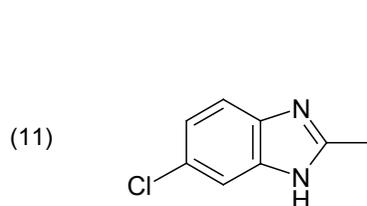
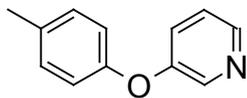
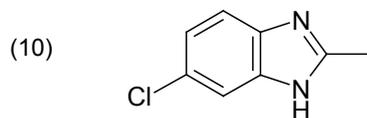
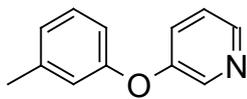
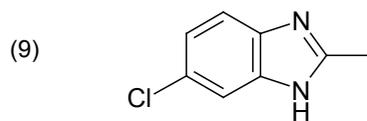
;

las formas tautoméricas de los mismos, y los derivados, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones y, más preferiblemente, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos y especialmente preferidas las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

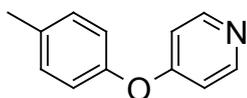
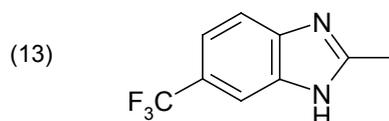
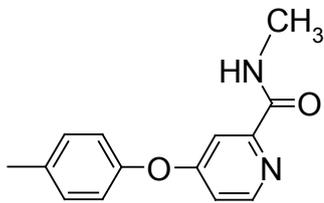
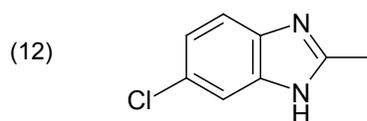
25

La presente invención además se refiere a los compuestos (1) a (78) de fórmula A-NH-CO-B, donde A y B son como se proporciona en la siguiente tabla:

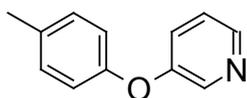
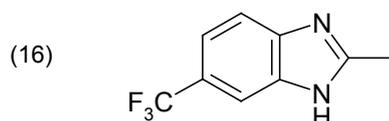
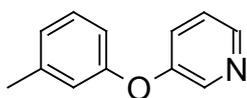
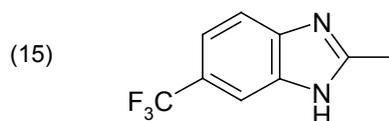
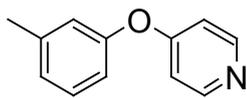
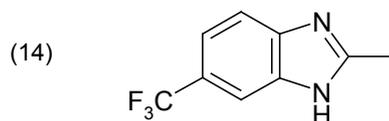
	A-	-B
(1)		
5		
(2)		
(3)		
10		
(4)		
(5)		
(6)		
15		
(7)		
(8)		
20		



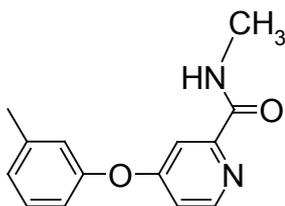
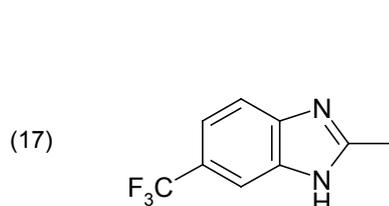
5

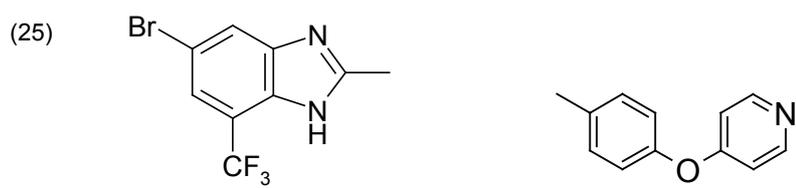
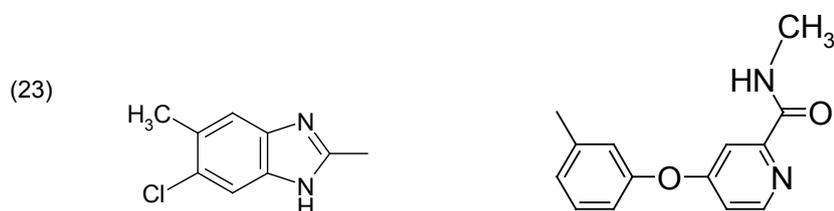
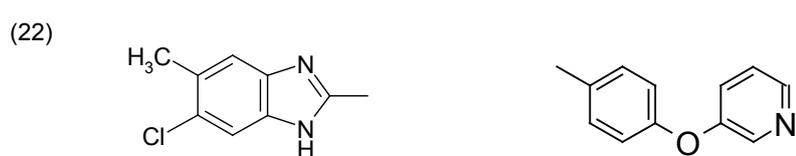
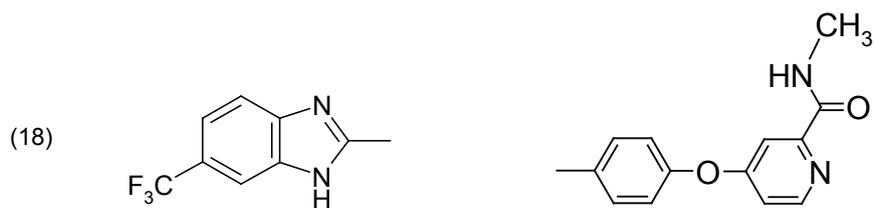


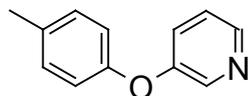
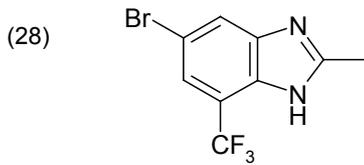
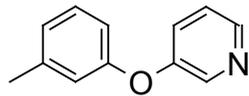
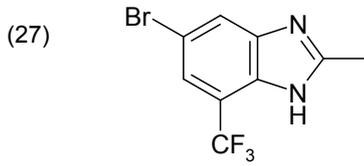
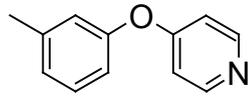
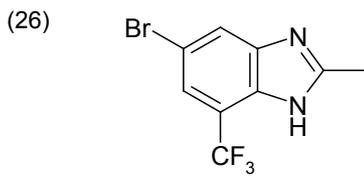
10



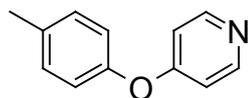
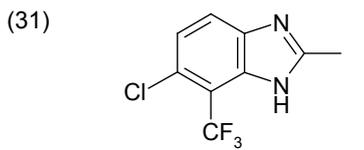
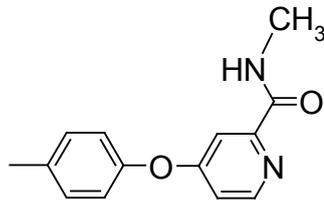
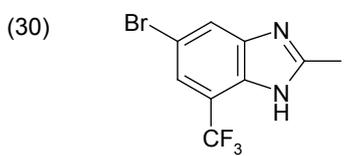
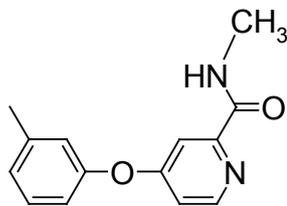
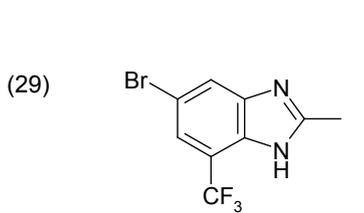
15



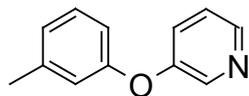
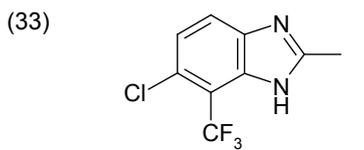
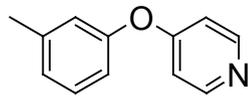
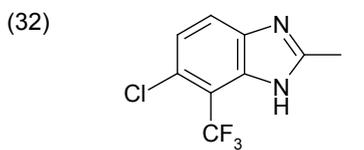




5

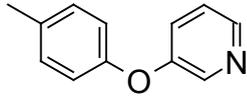
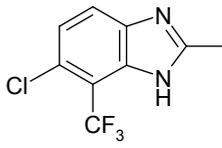


10

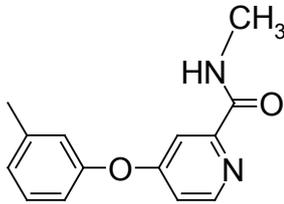
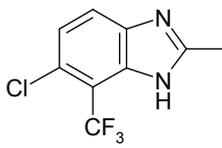


15

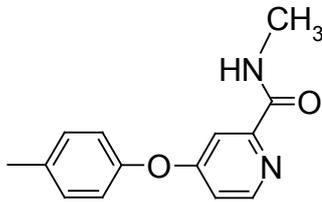
(34)



(35)

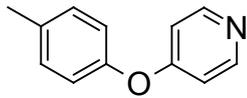


(36)

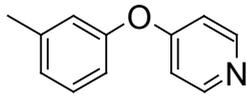
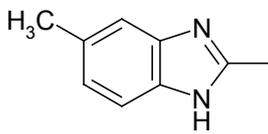


5

(37)

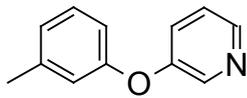
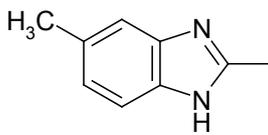


(38)

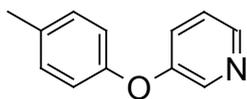
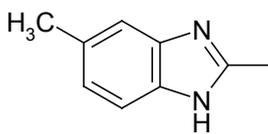


10

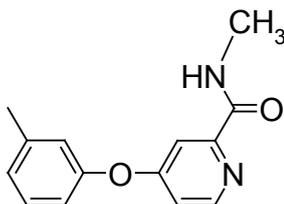
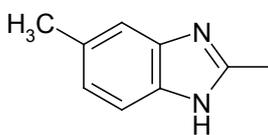
(39)



(40)

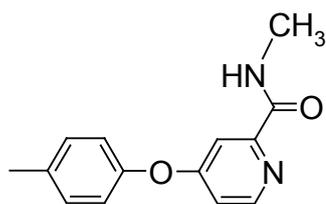
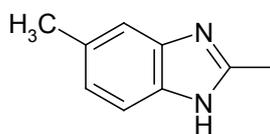


(41)

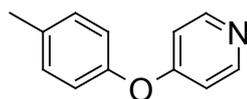
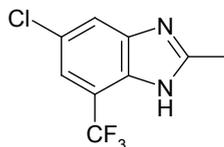


15

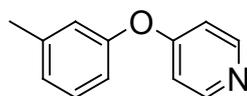
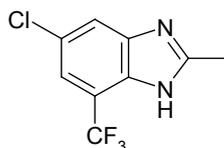
(42)



(43)

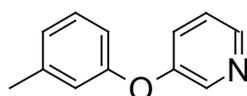
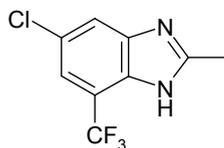


(44)

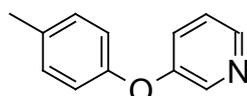
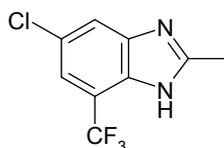


5

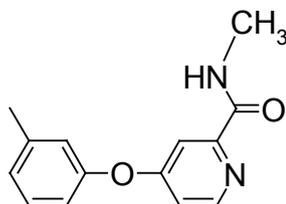
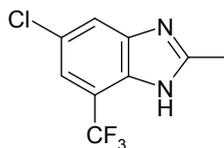
(45)



(46)

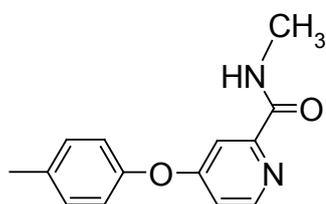
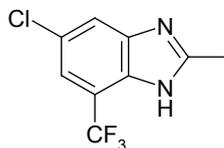


(47)

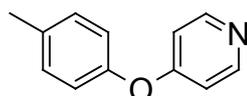


10

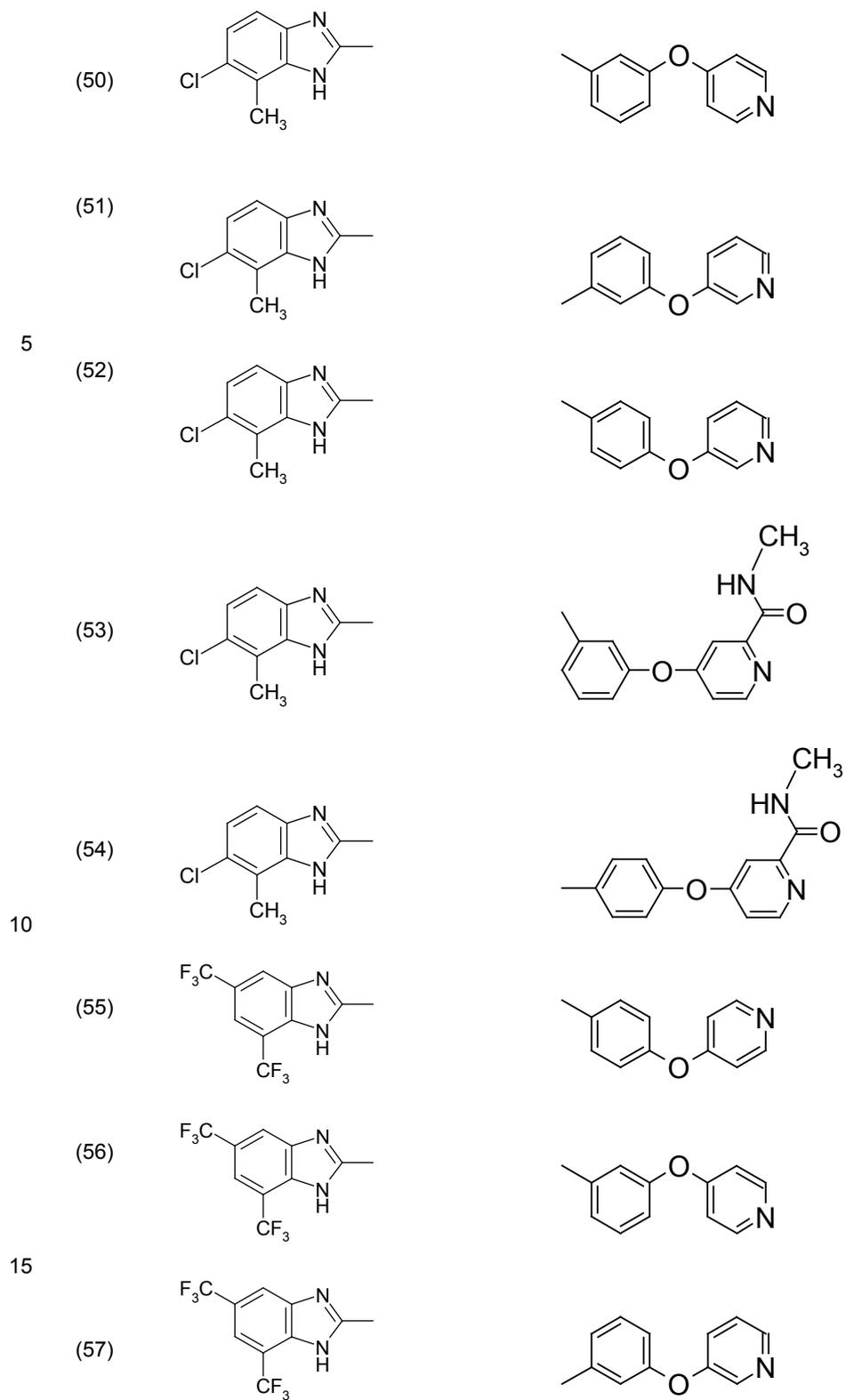
(48)



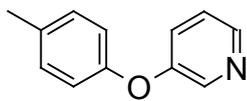
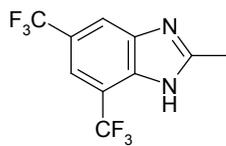
(49)



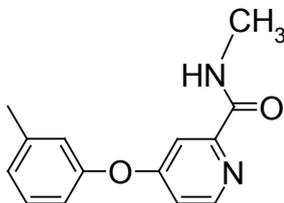
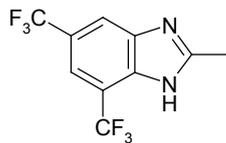
15



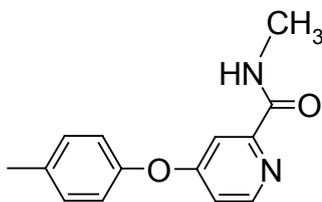
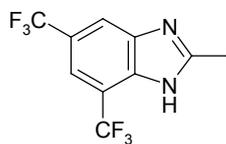
(58)



(59)

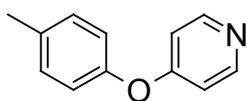
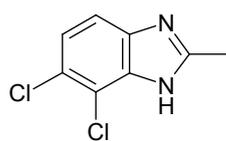


(60)

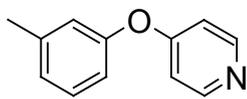
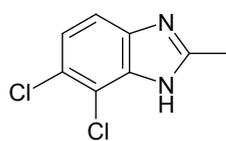


5

(61)

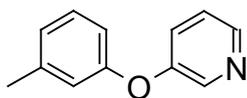


(62)

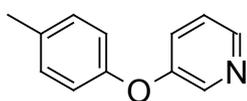
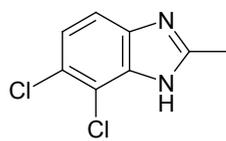


10

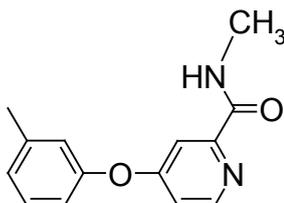
(63)



(64)

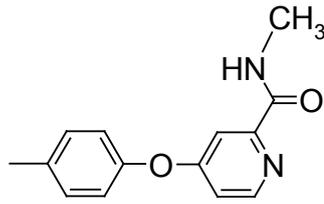


(65)

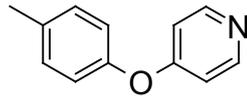
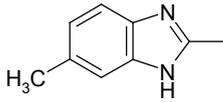


15

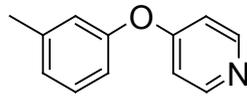
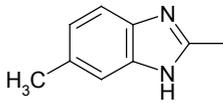
(66)



(67)

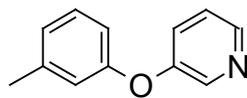
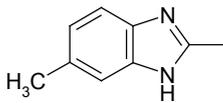


(68)

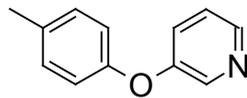
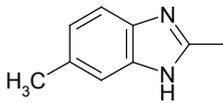


5

(69)

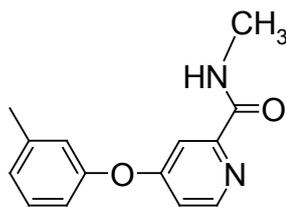
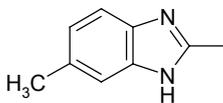


(70)

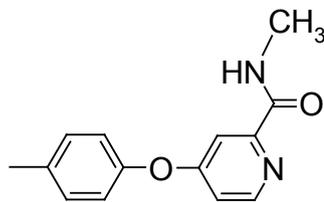
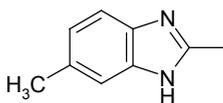


10

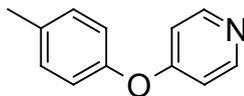
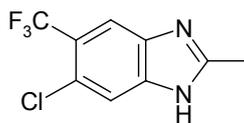
(71)



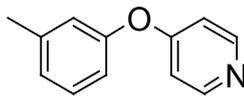
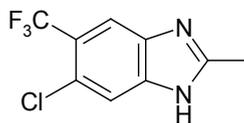
(72)



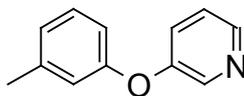
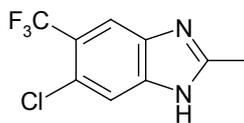
(73)



(74)

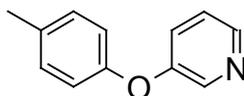
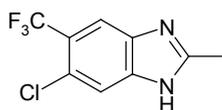


(75)

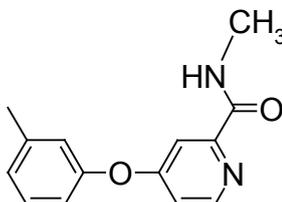
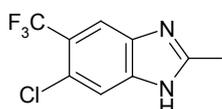


5

(76)

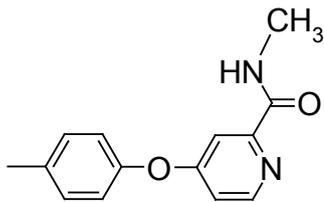
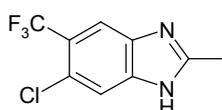


(77)



10

(78)



;

15

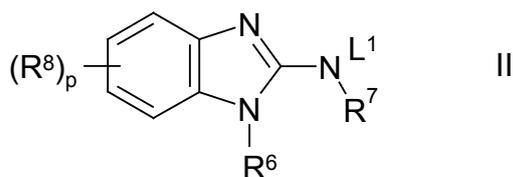
las formas tautoméricas de los mismos, y los derivados, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones y, más preferiblemente, las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos y especialmente preferidas las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

20

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para producir compuestos de fórmula I, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula II

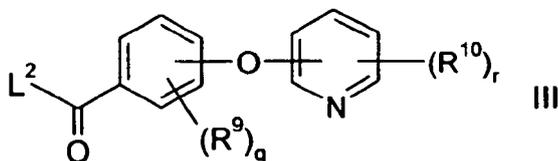


donde

L^1 es H o un ion metálico, y R^6 , R^7 , R^8 y p son como se define anteriormente y a continuación,

5 reacciona

b) con un compuesto de fórmula III,



donde

10 L^2 es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o un resto diazonio, R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación,

y opcionalmente

c) aislar y/o tratar el compuesto de fórmula I obtenido en dicha reacción con un ácido para obtener la sal correspondiente.

15 Los compuestos de fórmula I y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

20 Las materias primas también pueden obtenerse, si se desea, *in situ* sin necesidad de aislarlas de la mezcla de reacción, sino, en su lugar, convertirlas inmediatamente después en los compuestos de fórmula I. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

Los compuestos de fórmula I, y especialmente los compuestos de fórmula I, puede obtenerse preferiblemente mediante la reacción de compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III.

25 En detalle, la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III se realiza en presencia o ausencia de un solvente preferiblemente inerte a temperaturas de entre aproximadamente -20° y aproximadamente 200°C , preferiblemente entre 0° y 100°C y, especialmente, aproximadamente a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, puede ser ventajoso combinar un compuesto de fórmula II con uno compuesto de fórmula III al extremo inferior del intervalo de temperatura proporcionado, preferiblemente entre -20° y 75°C , más preferido entre 0° y 60°C y especialmente entre 10° y 40°C , por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente y calentar la mezcla a una temperatura en el extremo superior del intervalo de temperatura proporcionado, preferiblemente entre 80° y 180° , más preferiblemente entre 90° y 150°C y, especialmente entre 95° y 120° , por ejemplo a aproximadamente 100° o a aproximadamente 110° .

30 En general, los compuestos de fórmula II y/o de fórmula III son nuevos. En cualquier caso, pueden prepararse según los procedimientos conocidos en la técnica.

En los compuestos de fórmula II, L^1 es preferiblemente H o un resto que activa el grupo amino al que está unido, por ejemplo, a un ion metálico. Los iones metálicos adecuados se seleccionan preferiblemente entre el grupo compuesto por iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio. Son especialmente preferidos los iones metálicos alcalinos, de los cuales son especialmente preferidos Li, Na y K. En el caso de iones metálicos multivalentes, los iones metálicos y los compuestos de fórmula II forman un complejo que contiene uno o más compuestos de fórmula II y uno o más iones metálicos; donde la proporción entre compuestos de fórmula II e iones metálicos depende de la valencia de los iones metálicos según las normas de la estequiometría y/o la electroneutralidad.

En los compuestos de fórmula III, L^2 es preferiblemente Cl, Br, I, OH, un resto OH derivatizado reactivo, especialmente un resto OH esterificado, por ejemplo, un resto OR' donde R' es un resto alquilo, preferiblemente un resto alquilo como se describe anteriormente y a continuación que comprende de 1 a 10 y, más preferiblemente, de 1 a 6 átomos de carbono, o un resto OH esterificado reactivo, por ejemplo, un resto alquilsulfoniloxi que comprende de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi) o un resto arilsulfoniloxi que comprende de 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi) o un resto diazonio, más preferiblemente Cl, Br o I y OR', donde R' es como se define anteriormente y a continuación e, incluso más preferiblemente, OH y OR', donde R' se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Es especialmente preferido como L^2 el grupo OH.

La reacción entre los compuestos de fórmula II y los compuestos de fórmula III puede realizarse en muchos casos de forma ventajosa en presencia de un medio de unión de ácidos, por ejemplo, una o más bases. Los medios de unión de ácidos adecuados son conocidos en la técnica. Entre los medios de unión de ácidos preferidos están las bases inorgánicas y, especialmente, las bases orgánicas. Son ejemplos de bases inorgánicas los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y los bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos u otras sales de un ácido débil y metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Son ejemplos de bases orgánicas trietilamina, diisopropil etilamina (DIPEA), dimetilaniolina, piridina o quinolina. Si se usa una base orgánica, resulta ventajoso en general usar una base con un punto de ebullición superior a la temperatura de reacción más alta empleada durante la reacción. La DIPEA es especialmente preferida como base orgánica.

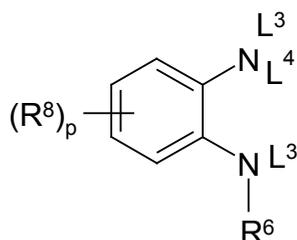
En muchos casos, resulta ventajoso realizar la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III en presencia de uno o más compuestos que promuevan la reacción entre dichos compuestos, por ejemplo, uno o más catalizadores y/o uno o más compuestos que actúen como agentes de condensación. Los compuestos adecuados a este respecto son tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (TBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT).

Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los compuestos respectivos y de las condiciones de reacción respectivas. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En base a las temperaturas de la reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados generalmente están dentro del intervalo entre 10 min y 36 horas, preferiblemente entre 20 min y 24 horas y, especialmente, entre 12 min y 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 1 h, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas o aproximadamente 10 horas.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado, que preferiblemente es inerte en las condiciones de reacción respectivas. Son ejemplos de solventes idóneos los hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente, la dimetilformamida (DMF).

Especialmente preferido, la reacción entre un compuesto de fórmula III, donde L^2 es OH, y un compuesto de fórmula II, donde preferiblemente L^1 es H, se lleva a cabo en presencia de una base orgánica como DIPEA, un solvente orgánico polar, como DMF, en presencia de TBTU y HOBT a una temperatura entre 0°C y 60°C, por ejemplo, aproximadamente a temperatura ambiente. En muchos casos, puede ser ventajoso añadir un ácido en la etapa final de la reacción, por ejemplo después de 2-5 horas de reacción, para completar la reacción y/o facilitar el procedimiento de desarrollo.

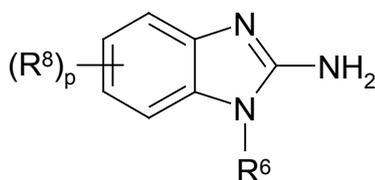
Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse según los métodos conocidos en la técnica. De una manera ventajosa, pueden obtenerse fácilmente mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV



IV

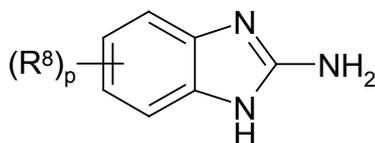
5 donde R^6 , R^8 y p se definen como anteriormente y a continuación y L^3 y L^4 se seleccionan independientemente entre sí entre las definiciones dadas para L^2 y son más preferidos hidrógeno, con cianuro de halógeno, preferiblemente cianuro de bromo, en presencia de un solvente adecuado, como acetonitrilo, agua, metanol o mezclas de ambos.

10 Especialmente preferible, los compuestos de fórmula II pueden obtenerse fácilmente mediante la adición de un compuesto de fórmula IV, donde tanto L^3 como L^4 son hidrógeno y preferiblemente R^6 es también hidrógeno, preferiblemente diluido en metanol, a una solución de cianuro de bromo, preferiblemente diluido en una mezcla de acetonitrilo y agua, especialmente preferida es una mezcla de acetonitrilo y agua aproximadamente 1:10, para obtener un compuesto de fórmula V,



(V),

15 y es especialmente preferido un compuesto de fórmula VI



(VI),

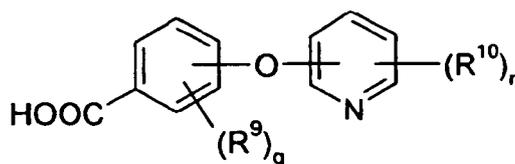
donde R^6 y/o R^8 y p son como se define anteriormente y a continuación.

20 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura entre 0°C y 50°C y, especialmente, aproximadamente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción están preferiblemente en el intervalo entre 2 horas y 4 horas.

Algunas de las materias primas de la fórmula IV son conocidas y preferiblemente están disponibles en el mercado. Si no son conocidas, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

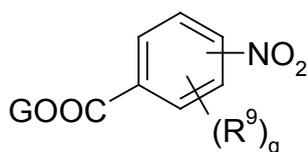
Los compuestos de fórmula III pueden obtenerse según los métodos conocidos en la técnica.

25 Si el compuesto de fórmula III es un compuesto según la fórmula IIIa,



IIIa

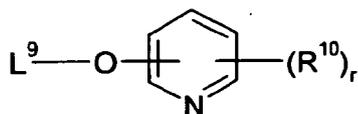
esta puede obtenerse fácilmente de forma ventajosa mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIIa,



VIII

donde R^9 y q se definen como anteriormente y a continuación y donde G es un grupo protector, preferiblemente seleccionado entre las definiciones dadas para A y, especialmente es alquilo, por ejemplo, metilo o etilo,

5 con un compuesto de fórmula IX,

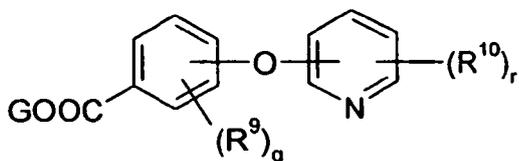


IX

donde L^9 es H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico seleccionado entre el grupo compuesto por iones metálicos alcalinos y, más preferiblemente es H ; y R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación;

aislándose opcionalmente el producto de reacción,

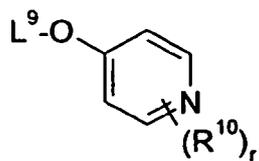
10 y transfiriéndose el producto de reacción obtenido de fórmula XI



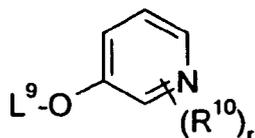
XI

dentro de un compuesto de fórmula IIIa, preferiblemente mediante solvólisis o hidrólisis del resto COOG del compuesto de fórmula XI en un resto COOH. Los métodos y las condiciones de reacción para la hidrólisis de dicho resto son conocidos en la técnica. En general, supone una ventaja llevar a cabo dicha reacción de solvólisis o hidrólisis en un medio ácido o básico, en presencia de un solvente adecuado. Preferiblemente se lleva a cabo en un medio básico, por ejemplo, en presencia de una o más bases, preferiblemente bases inorgánicas como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, más preferiblemente $NaOH$ o KOH , en un solvente preferiblemente polar como agua o alcohol, por ejemplo alcoholes como se describen anteriormente y a continuación, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción adecuadas normalmente están dentro del intervalo entre $0^{\circ}C$ y el punto de ebullición del solvente elegido y especialmente a aproximadamente la temperatura ambiente. Se prefieren las condiciones de hidrólisis como las utilizadas para llevar a cabo la hidrólisis en etanol y agua/ $NaOH$, preferiblemente a temperaturas más bajas, por ejemplo a temperaturas entre -20 y $50^{\circ}C$, por ejemplo a aproximadamente $0^{\circ}C$.

Ar^2 es preferiblemente piridinilo. Por consiguiente, el compuesto de fórmula IX se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por las fórmulas IXa e IXb,



IXa

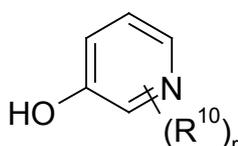


IXb

donde L^9 , R^{10} y r son como se define anteriormente y especialmente preferido a partir del grupo compuesto por las fórmulas IXc e IXd,



IXc



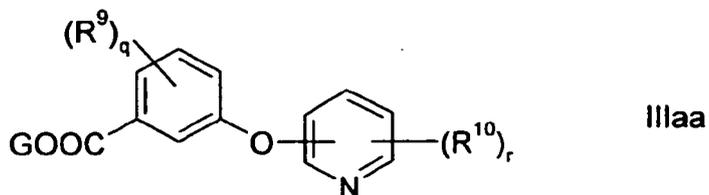
IXd

5

donde R^{10} y r son como se define anteriormente.

En las fórmulas IX, IXa y IXb, L^9 es preferiblemente H.

En general, esta reacción es ventajosa para producir compuestos de fórmula IIIaa,

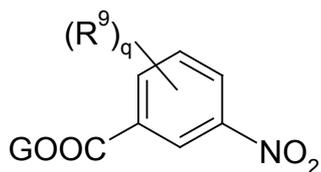


IIIaa

10

donde R^9 , q , R^{10} , r y G son como se define anteriormente y a continuación.

Para obtener compuestos de fórmula IIIaa, es razonable emplear un compuesto de fórmula VIII que se selecciona entre los compuestos de fórmula VIIIa,

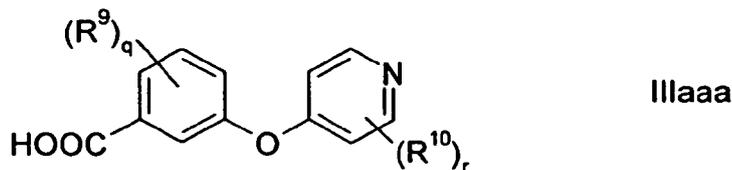


VIIIa

15

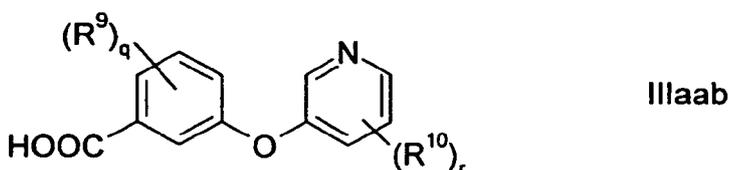
y se procede con la reacción como se describe anteriormente y a continuación.

Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIa y un compuesto de fórmula IXa, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIaaa.



donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

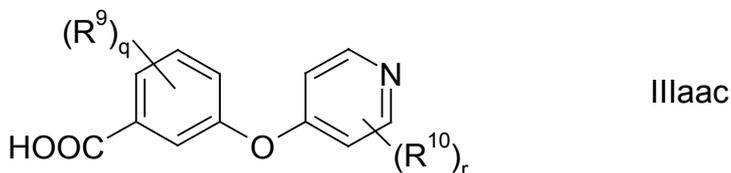
Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIa y un compuesto de fórmula IXb, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIaab,



5

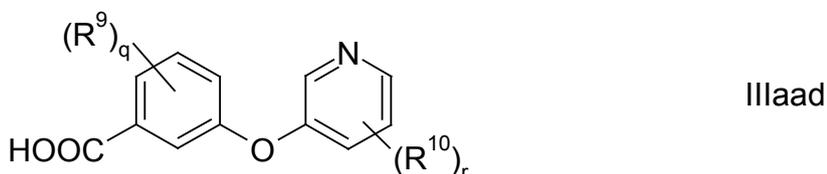
donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIa y un compuesto de fórmula IXc, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIaac,



10 donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIa y un compuesto de fórmula IXd, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula



15 donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

Algunas de las materias primas de la fórmula VIII y/o de la fórmula IX son conocidas y preferiblemente están disponibles en el mercado. Si no son conocidos, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

La reacción entre los compuestos de fórmulas VIII y IX se realiza preferiblemente en el intervalo de temperatura entre 0° y 250°, más preferiblemente entre temperatura ambiente y 200°, por ejemplo, a aproximadamente 120°, a aproximadamente 150° o a aproximadamente 180°. Los tiempos de reacción dependen de los reactivos respectivos y la

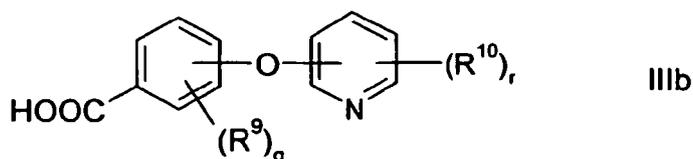
20

temperatura de reacción respectiva, aunque generalmente está dentro del intervalo entre 30 min y 36 horas, preferiblemente 3 horas y 24 horas, más preferiblemente entre 8 horas y 20 horas por ejemplo, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 16 horas o aproximadamente 18 horas.

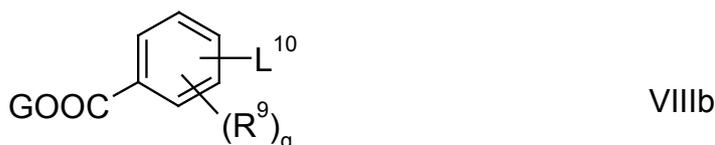
5 La reacción puede llevarse a cabo en ausencia de solvente o, preferiblemente en presencia de un solvente, preferiblemente un solvente que es inerte en las condiciones respectivas de la reacción. Los solventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción son conocidos en la técnica. Son ejemplos de solventes adecuados hidrocarburos alifáticos con punto de ebullición alto, carbonos aromáticos con punto de ebullición alto, por ejemplo, tolueno, xilenos, hidrocarburos clorados con punto de ebullición alto, como tricloroetileno, tetracloroetanos, pentacloroetanos y hexacloroetanos; éteres con punto de ebullición alto, como etilenglicol y propilenglicoles; ésteres de glicol, como monometilo de etilenglicol o éter monoetilico o éter dimetilico del etilenglicol (diglima); amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP); sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de dichos solventes. Se prefieren las amidas, especialmente, la dimetilformamida (DMF).
10

Preferiblemente, la reacción tiene lugar en presencia de una base. En la técnica se conocen bases adecuadas. Las bases preferidas son las bases orgánicas y, especialmente, bases inorgánicas. Son ejemplos de bases inorgánicas los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y los bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos u otras sales de un ácido débil y metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Las bases inorgánicas preferidas son K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $MgCO_3$, $CaCO_3$, $NaOH$ y KOH , es especialmente preferido K_2CO_3 . Son ejemplos de bases orgánicas trietilamina, diisopropil etilamina (DIPEA), dimetilaniлина, piridina o quinolina. Si se usa una base orgánica, resulta ventajoso en general usar una base con un punto de ebullición superior a la temperatura de reacción más alta empleada durante la reacción.
15
20

Alternativamente, si el compuesto de fórmula III es un compuesto según la fórmula IIIb,

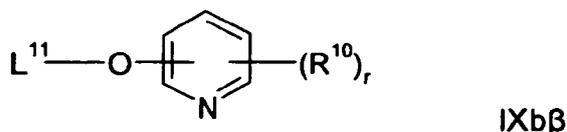


este puede obtenerse fácilmente de forma ventajosa mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIIb,



25 donde R^9 , q y G son como se define anteriormente y a continuación y donde L^{10} se selecciona independientemente entre las definiciones dadas para L^2 . Preferiblemente, L^{10} es halógeno. Más preferiblemente, L^{10} se selecciona entre el grupo compuesto por Cl, Br y I. Especialmente preferido, L^{10} es Cl.

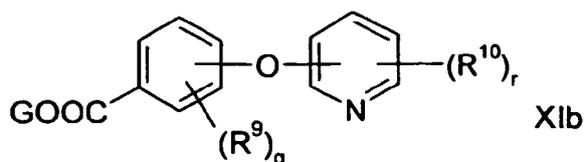
con un compuesto de fórmula IXb β ,



donde L^{11} es H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico, más preferido un ion metálico seleccionado entre el grupo compuesto por iones metálicos alcalinos y, especialmente, es H; y Ar^2 , R^{10} , r y X son como se define anteriormente y a continuación, y especialmente donde X es $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$, $CH=N-O$, $CH=N-NR^{17}$, SO_2NR^{17} , donde Q , h , i , R^{11} , R^{12} y R^{17} son como se definen anteriormente y a continuación, y especialmente X es O.

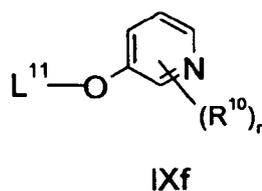
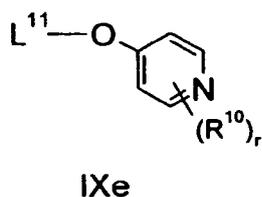
5 aislándose opcionalmente el producto de reacción,

y transfiriéndose el producto de reacción obtenido de fórmula Xlb

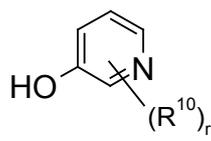
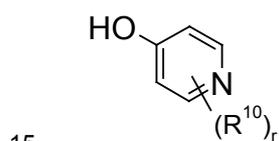


dentro de un compuesto de fórmula IIIa, preferiblemente mediante solvólisis o hidrólisis del resto COOG del compuesto de fórmula XI en un resto COOH, preferiblemente en condiciones como las descritas anteriormente.

10 Ar^2 es preferiblemente piridinilo. Por consiguiente, el compuesto de fórmula IXb se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por las fórmulas IXe e IXf,



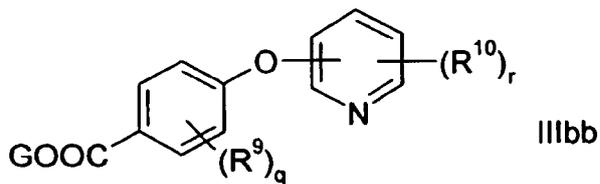
donde L^{11} , R^{10} y r son como se define anteriormente y especialmente preferido a partir del grupo compuesto por las fórmulas IXg e IXh,



15

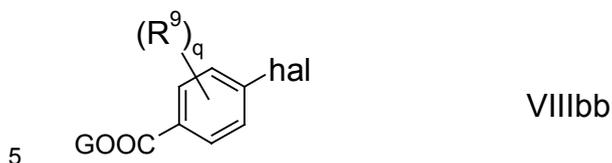
donde R^{10} y r son como se define anteriormente.

En general, esta reacción alternativa es ventajosa para producir compuestos de fórmula IIIbb,



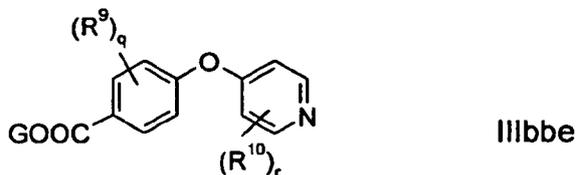
donde R^9 , q , R^{10} , r y G son como se define anteriormente y a continuación.

Para obtener compuestos de fórmula IIIbb, es razonable emplear un compuesto de fórmula VIIIb que se selecciona entre los compuestos de fórmula VIIIbb,



donde hal y G son como se define anteriormente y a continuación, y especialmente hal es Cl; y la reacción alternativa procede como se describe anteriormente y a continuación.

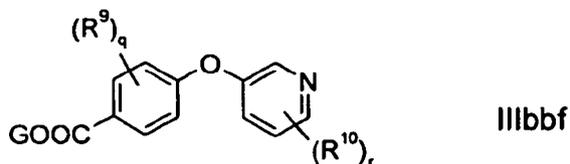
Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIbb y un compuesto de fórmula VIIIe, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIbbe,



10

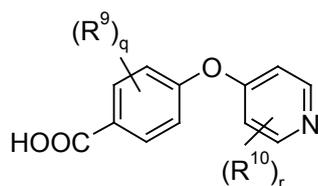
donde R^9 , q , R^{10} , r y G son como se define anteriormente y a continuación.

Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIbb y un compuesto de fórmula IXf, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIbbf,



15 donde G , R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

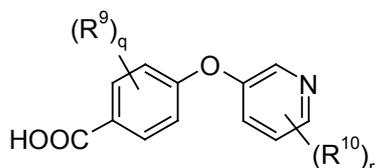
Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIbb y un compuesto de fórmula IXg, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIbbg,



IIIbbg

donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

Por consiguiente, empezando a partir de un compuesto de fórmula VIIIb y un compuesto de fórmula IXh, la reacción preferiblemente lleva a compuestos de fórmula IIIbbh,



IIIbbh

5

donde R^9 , q , R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

Algunas de las materias primas de la fórmula VIIIb y/o de la fórmula IXh son conocidas y preferiblemente están disponibles en el mercado. Si no son conocidas, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

10 La reacción entre los compuestos de fórmulas VIIIb y IXh se realiza preferiblemente en el intervalo de temperatura entre 0° y 250° , más preferiblemente entre 50° a 220° , por ejemplo a aproximadamente 90° , a aproximadamente 120° , a aproximadamente 160° , a aproximadamente 180° o a aproximadamente 200° . Los tiempos de reacción dependen de los reactivos respectivos y la temperatura de reacción respectiva, aunque generalmente está dentro del intervalo entre 10 min y 24 horas, preferiblemente entre 30 min y 12 horas, más preferiblemente entre 1 hora y 6 horas, por ejemplo, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas o aproximadamente 5 horas.

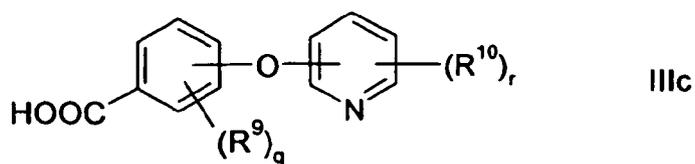
15 La reacción puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de un solvente, preferiblemente un solvente que es inerte en las condiciones respectivas de la reacción. En la técnica se conocen solventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción. Son ejemplos de solventes adecuados hidrocarburos alifáticos, carbonos aromáticos, por ejemplo, tolueno y xilenos; hidrocarburos clorados, como diclorometano, triclorometano, tricloroetileno, tetracloroetanos, pentacloroetanos y hexacloroetanos; éteres, como dietiléter, terc-butil metiléter, etilénglicol y propilénglicoles; ésteres de glicol, como monometilo de etilénglicol o éter monoetilico o éter dimetilico de etilénglicol (diglima); nitrilos, como acetónitrilo, amidas, como acetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP); sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de dichos solventes.

20 Preferiblemente, la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador. En la técnica se conocen catalizadores adecuados. Se prefieren metales activos catalíticos y especialmente cobre.

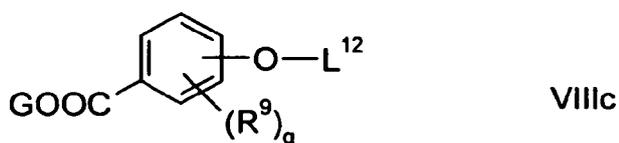
25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo calentando una mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula VIIIb y un compuesto de fórmula IXh a una temperatura de reacción adecuada, que preferiblemente están en el extremo superior de los intervalos de temperatura determinados y, más preferiblemente, está dentro del intervalo entre 150° y 200° , por ejemplo a aproximadamente 180° , preferiblemente en presencia del catalizador adecuado y, especialmente, en presencia de cobre. Los tiempos de reacción a esta temperatura son, preferiblemente, como se proporciona anteriormente y, en especial, dentro del intervalo de entre 1 hora y 5 horas, por ejemplo aproximadamente 3 horas.

30 Preferiblemente, se permite entonces que la mezcla de reacción se enfríe a una temperatura en el intervalo inferior de la temperatura determinada, más preferiblemente, a una temperatura en el intervalo entre 50° y 150° , por ejemplo a aproximadamente 90° . Preferiblemente, se añade a continuación un solvente adecuado, especialmente terc-butil metiléter, y la mezcla de reacción se mantiene preferiblemente a aproximadamente la misma temperatura durante algún tiempo más, preferiblemente durante 30 min a 2 horas y, más preferiblemente, durante aproximadamente una hora.

35 Como una alternativa adicional preferida, si el compuesto de fórmula III es un compuesto según la fórmula IIIc,

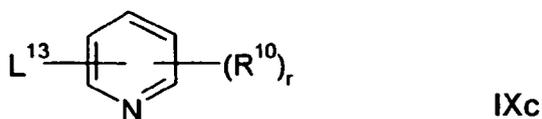


este puede obtenerse fácilmente de forma ventajosa mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIIb,



5 donde R^9 , q y G son como se define anteriormente y a continuación y donde L^{12} se selecciona independientemente entre las definiciones dadas para L^1 y, especialmente, es H;

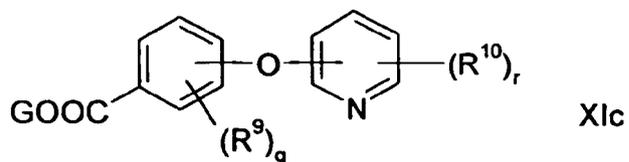
con un compuesto de fórmula IXc,



donde L^{13} es un grupo saliente adecuado, preferiblemente Cl, Br, I, un grupo OH esterificado o un resto diazonio, más preferiblemente Cl, Br o I y, especialmente es Cl; y R^{10} y r son como se define anteriormente y a continuación.

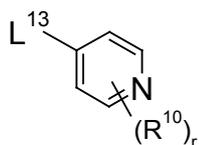
10 aislándose opcionalmente el producto de reacción,

y transfiriendo el producto de reacción obtenido de fórmula XIc

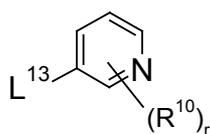


dentro de un compuesto de fórmula IIIc, preferiblemente mediante solvólisis o hidrólisis del resto COOG del compuesto de fórmula XIc en un resto COOH, preferiblemente en condiciones como las descritas anteriormente.

15 El compuesto de fórmula IXc se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por las fórmulas IXce e IXcf,

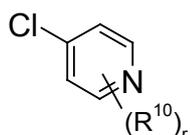


IXce

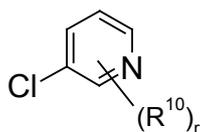


IXcf

donde L^{13} , R^{10} y r son como se define anteriormente y especialmente preferido a partir del grupo compuesto por las fórmulas IXcg e IXch,



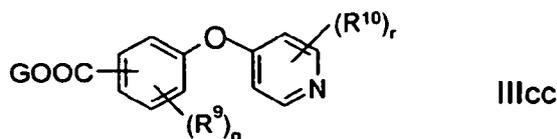
IXcg



IXch

donde R^{10} y r son como se define anteriormente.

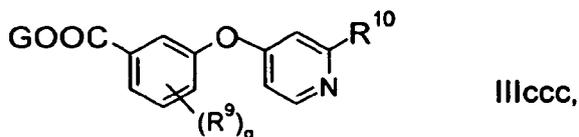
En general, esta reacción alternativa resulta ventajosa para producir compuestos de fórmula IIIcc,



IIIcc

donde R^9 , q , R^{10} , r y G son como se define anteriormente y a continuación,

y especialmente compuestos de fórmula IIIccc,



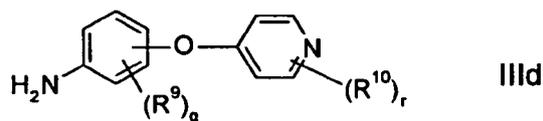
IIIccc,

donde R^9 , q , R^{10} y G son como se define anteriormente y a continuación y especialmente donde R^9 , q y G son como se define anteriormente y a continuación, y R^{10} es un grupo carboxilo no sustituido o, preferiblemente sustituido.

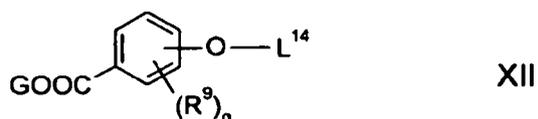
La reacción entre un compuesto de fórmula VIIIc y el compuesto de fórmula IXc puede realizarse a los tiempos de reacción y condiciones de reacción conocidas en la técnica. De forma ventajosa, la reacción puede producirse en ausencia o, preferiblemente, en presencia del solvente adecuado, preferiblemente un solvente polar, por ejemplo, solventes polares como se describe anteriormente. Preferiblemente, la reacción tiene lugar en presencia de DMF como solvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura entre 0°C y 120°C , más preferiblemente entre 25°C y 100°C y, especialmente, entre 45°C y 80°C . Los tiempos de reacción preferiblemente están dentro del intervalo entre 15 minutos y 48 horas, preferiblemente entre 1 hora y 36 horas y, especialmente, entre 6 horas y 30 horas. En muchos casos, puede ser ventajoso combinar el compuesto de fórmula VIIIc y el compuesto de fórmula IXc a una temperatura en el extremo inferior de los intervalos dados para un tiempo de reacción en el extremo inferior de los intervalos dados y, a continuación, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura en el extremo superior de los

5 intervalos dados durante un tiempo de reacción determinado en el extremo superior de los intervalos de tiempo de reacción. Preferiblemente en especial, el compuesto de fórmula VIIIc y el compuesto de fórmula IXc se combinan y calientan a una temperatura de aproximadamente 45°C durante un tiempo de reacción de entre 5 min y 30 min, calentado a continuación a una temperatura de aproximadamente 80°C durante un tiempo de reacción entre 20 y 30 horas.

También alternativamente, si el compuesto III es un compuesto según la fórmula IIIId,



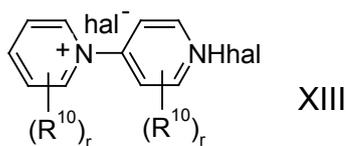
este puede obtenerse fácilmente de forma ventajosa mediante la reacción de un compuesto de fórmula XII



10 donde L¹⁴ es H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico seleccionado entre el grupo compuesto por iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio, especialmente se prefieren los iones metálicos alcalinos, de los cuales especialmente se prefieren Li, Na y K, e incluso es más preferido H; R⁹ y q son como se define anteriormente y a continuación;

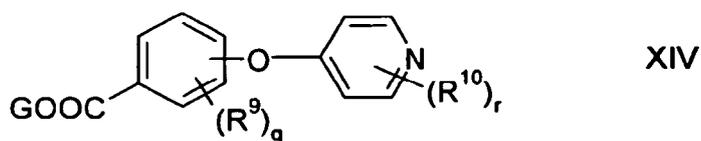
con un compuesto de fórmula XIII,

15



20 donde hal se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por Cl, Br y I, el resto R¹⁰ es el mismo o diferente y tiene las definiciones dadas anteriormente y a continuación y, preferiblemente, tienen ambos el mismo significado y los índices r son el mismo o diferente y tienen ambos las definiciones dadas anteriormente y a continuación y, preferiblemente, son el mismo,

aislando opcionalmente el producto de reacción y transfiriendo el producto de reacción obtenido de fórmula XIV



dentro de un compuesto de fórmula IIIId, preferiblemente mediante solvólisis o hidrólisis del resto COOG del compuesto de fórmula XIV en un resto COOH, preferiblemente en condiciones como las descritas anteriormente.

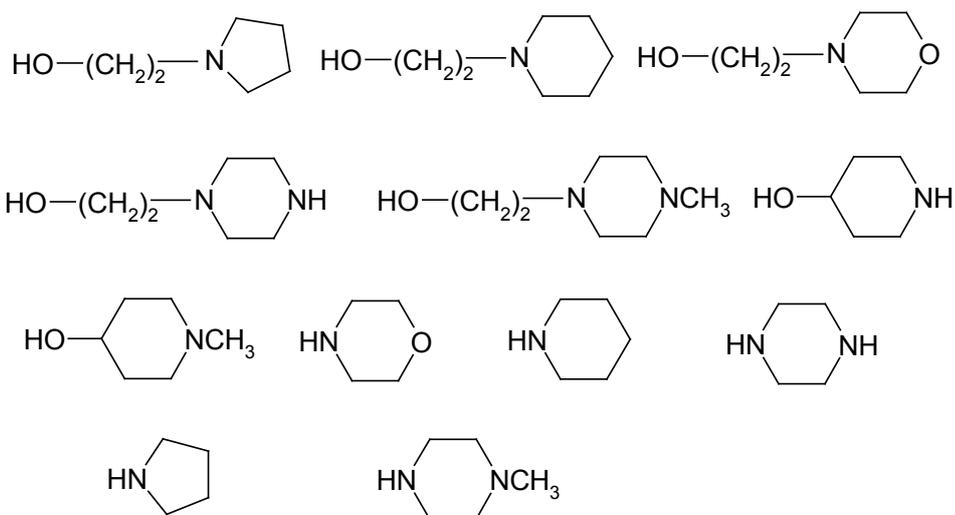
La reacción entre los compuestos de fórmulas XII y XIII se realiza preferiblemente en el intervalo de temperatura entre 0° y 250°, más preferiblemente entre temperatura ambiente y 200°, por ejemplo, a aproximadamente 120°, a aproximadamente 150° o a aproximadamente 180°. Los tiempos de reacción dependen de los respectivos reactivos y la temperatura de reacción respectiva, aunque generalmente están dentro del intervalo entre 30 minutos y 24 horas, preferiblemente entre una hora y 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 6 horas. La reacción puede llevarse a cabo en ausencia de solvente o en presencia de un solvente, preferible un solvente que es inerte en las condiciones de la reacción respectiva. Los solventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción son conocidos en la técnica.

Algunas de las materias primas de la fórmula XII y/o de la fórmula XIII son conocidas y preferiblemente están disponibles en el mercado. Si no son conocidas, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

En los compuestos IIIId, XIII y XIV, r es preferiblemente en cada caso idéntico e, incluso más preferiblemente, en cada caso es 0.

En la fórmula XII, L¹⁰ es preferiblemente H o se selecciona entre el grupo compuesto por Na y K y, especialmente se prefiere H.

Independientemente de la ruta de reacción elegida, en muchos casos es posible, o incluso viable, introducir los restos R⁸, R⁹ y/o R¹⁰ dentro de uno o más de los compuestos descritos anteriormente o, si el compuesto ya contiene uno o más restos R⁸, R⁹ y/o R¹⁰, introducir restos R⁸, R⁹ y/o R¹⁰ adicionales dentro de dicho compuesto. La introducción de restos adicionales puede realizarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica y especialmente mediante sustitución aromática, por ejemplo, sustitución aromática nucleófila o sustitución aromática electrófila. Por ejemplo, en los compuestos, donde el resto benzimidazol y/o el resto piridinilo comprenden uno o más halógenos y, preferiblemente, sustituyentes de flúor, uno o más de los sustituyentes de halógeno/flúor pueden estar fácilmente sustituidos por hidrocarburos sustituidos con grupos hidroxilo, tio y/o amino, preferiblemente seleccionados entre el grupo compuesto por HO(CH₂)_nNR¹¹R¹², HO(CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², HO(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kOR¹², HO(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kNR¹¹R¹², HO(CH₂)_nCOOR¹³, HO(CH₂)_nS(O)_uR¹³HNR¹¹(CH₂)_nNR¹¹R¹², HNR¹¹(CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², HNR¹¹(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kOR¹², HNR¹¹(CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kNR¹¹R¹², HNR¹¹(CH₂)_nCOOR¹³ y HNR¹¹(CH₂)_nS(O)_uR¹³ donde R¹¹, R¹² y R¹³ se definen como anteriormente y n es como se define anteriormente, preferiblemente n es 0, 1 o 2 y especialmente es 0, k es de 1 a 4 y preferiblemente 1 o 2, y u es preferiblemente 2. En esta realización R¹¹, R¹² y R¹³ preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto por H, metilo y etilo. Incluso más preferiblemente, los hidrocarburos sustituidos con hidroxilo, tio y/o amino se seleccionan entre el grupo compuesto por NH₃, HN(CH₃)₂, NH₂CH₃, HN(C₂H₅)₂, H₂NCH₂CH₂NH₂, HOCH₂CH₂NH₂, HOCH₂CH₂NHCH₃, HN(CH₃)CH₂CH₂NH₂, HN(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, HN(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, HN(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, HOCH₂CH₂N(CH₃)₂, HOCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, HSCH₃, HSC₂H₅ y compuestos de las fórmulas



35

o sales y, especialmente sales metálicas de los mismos.

Por otro lado, en muchos casos es posible, o incluso viable, modificar o derivatizar uno o más de los restos R⁸, R⁹ y R¹⁰ para obtener restos R⁸, R⁹ y/o R¹⁰ distintos a los originalmente presentes. Por ejemplo, los grupos CH₃ pueden oxidarse a grupos aldehído o a grupos de ácido carboxílico, los grupos que contienen átomos de azufre, por ejemplo, los grupos S-alquilo o S-arilo, pueden oxidarse a grupos SO₂-alquilo y SO₂-arilo, respectivamente, los grupos de ácido carboxílico pueden derivatizarse a grupos éster de ácido carboxílico o grupos amida de ácido carboxílico y los grupos éster de ácido carboxílico o grupos amida de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en los grupos de ácido carboxílico correspondientes. Los métodos para realizar estas modificaciones o derivatizaciones son conocidos en la técnica, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry.

Cada etapa de la reacción descrita en este documento puede ir seguida, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxiitanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo, picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I. Por otro lado, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las sales metálicas correspondientes, en especial, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, o en las sales de amonio correspondientes, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexilo y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Por otro lado, si se desea, las tres bases libres de la fórmula I se pueden liberar de sus sales usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato potásico).

La invención se refiere a compuestos de fórmula I y sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos como medicamentos.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I y a sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos como inhibidores de cinasas.

La invención además se refiere al uso de los compuestos de fórmula I y/o sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en especial por métodos no químicos. La invención además se refiere al uso de los compuestos de fórmula I y/o sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en especial por métodos no químicos. En este caso, uno o más compuestos según la invención pueden convertirse en una forma de dosificación idónea junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semi-líquido y, si se desea, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

La invención además se refiere al uso de uno o más de los compuestos según la invención, seleccionados entre el grupo compuesto por los compuestos de fórmula I como bases libres, derivados farmacéuticamente aceptables, preferiblemente solvatos de los compuestos de la fórmula y sales de compuestos de fórmula I, para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en especial, por una vía no química. En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más com-

puestos según la invención en una forma de dosificación adecuadas para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

El proceso para preparar composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas preferiblemente comprenden una o más etapas de procesamiento, seleccionadas entre el grupo compuesto por combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar y comprimir. La una o más etapas de procesamiento se realizan preferiblemente sobre uno o más de los componentes que van a formar la composición farmacéutica y/o preparación farmacéutica preferiblemente según la invención. Incluso más preferiblemente, dichas etapas de procesamiento se realizan con uno o más de los componentes que van a formar parte de la composición farmacéutica y/o la preparación farmacéutica, comprendiendo dichos componentes uno o más compuestos según la invención y, adicionalmente, uno o más compuestos, preferiblemente seleccionados entre el grupo compuesto por principios activos distintos a los compuestos según la invención, excipientes, auxiliares, adyuvantes y vehículos. Los métodos mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición.

Preferiblemente, uno o más compuestos según la invención se convierten en una forma de administración adecuada junto con al menos un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes y vehículos, especialmente excipientes auxiliares, adyuvantes y vehículos sólidos, líquidos y/o semisólidos y, si se desea, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

Entre las formas de administración adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones, comprimidos, cápsulas, semisólidos, supositorios y aerosoles que pueden producirse según los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe a continuación:

comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), opcionalmente granular parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cerrar las cápsulas.

semisólidos (pomadas, geles y cremas) disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal) disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y sacar los supositorios de los moldes.

aerosoles dispersar/disolver el principio (o principios) activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

Por tanto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuestos de fórmula I y/o uno de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y especialmente a composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o uno de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas según la invención contienen una cantidad terapéutica eficaz de uno o más compuestos según la invención. Dicha cantidad terapéutica eficaz de uno o más de los compuestos según la invención es conocida por los expertos en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos según la invención pueden

5 administrarse a un paciente de forma análoga a otros compuestos que son eficaces como inhibidores de cinasas, preferiblemente como inhibidores de la cinasa raf, especialmente de forma análoga a los compuestos descritos en el documento WO 00/42012 (Bayer). Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo entre 0,0005 mg y 1.000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria comprende preferiblemente más de 0,001 mg, más preferiblemente más de 0,01 mg, incluso más preferiblemente más de 0,1 mg y especialmente más de 1,0 mg, por ejemplo, más de 2,0 mg, más de 5 mg, más de 10 mg, más de 20 mg, más de 50 mg o más de 100 mg, y preferiblemente menos de 1.500 mg, más preferiblemente menos de 750 mg, incluso más preferiblemente menos de 500 mg, por ejemplo menos de 400 mg, menos de 250 mg, menos de 150 mg, menos de 100 mg, menos de 50 mg o menos de 10 mg.

10 La dosis específica para un paciente en concreto depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis terapéutica eficaz específica para un paciente en concreto puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que aconseja o proporciona el tratamiento terapéutico.

15 Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, por ejemplo, la eficacia del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo y método de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica el tratamiento. Se prefiere la administración parenteral. Se prefiere especialmente la administración oral.

20 Estas composiciones y/o preparaciones pueden usarse como medicamentos en los campos de la medicina y la veterinaria. Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas que sean idóneas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearatos de magnesio, talco o vaselina. Son ejemplos de formas de administración adecuadas, que son especialmente adecuadas para la administración oral, en particular, comprimidos, pastillas, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas. Son ejemplos adicionales de formas de administración adecuadas los supositorios, que son especialmente adecuados para su administración por vía rectal; las soluciones son ejemplos adicionales de formas de administración, que son especialmente adecuadas para la administración parenteral, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes y adecuadas para la aplicación tópica son pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las composiciones y/o preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o comprender agentes auxiliares, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes y aromatizantes y/o uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

35 Para su administración mediante inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

40 Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables y especialmente los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden emplearse para combatir una o más enfermedades, por ejemplo, enfermedades alérgicas, psoriasis y otras enfermedades cutáneas, especialmente melanoma, enfermedades autoinmunitarias, como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus o colitis ulcerosa.

45 En general, las sustancias según la invención se administran preferiblemente en dosis correspondientes al compuesto rolipram de entre 1 y 500 mg, en particular entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, por ejemplo, la eficacia del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, hora y método de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica el tratamiento.

50 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables también se usan en procesos patológicos que se mantienen o propagan debido a la angiogénesis, en especial, en tumores, restenosis, retinopatía diabética, enfermedad degenerativa macular o artritis reumatoide.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia determinarán fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para su uso en los métodos en cuestión, los compuestos en cuestión pueden formularse con principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, especialmente otros agentes antimetastásicos, antitumorales o antiangiogénicos. Entre los compuestos angiostáticos de interés se incluyen angiostatina, enclostatina, péptidos carboxilo terminales del colágeno alfa (XV), etc. Entre los agentes citotóxicos y citostáticos de interés se incluyen adriamicina, aleran, Ara-C, BICNU, busulfán, CNNU, cisplatino, citoxán, daunorrubicina, DTIC, 5-FU, hidrea, ifosfamida, metotrexato, mitramicina, mitomicina, mitoxantrona, mostazas nitrogenadas, velban, vincristina, vinblastina, VP-16, carboplatin, fludarabina, gemcitabina, idarrubicina, irinotecán, leustatina, navelbina, taxol, taxotere, topotecán, etc.

Los compuestos de la invención muestran preferiblemente efectos antiproliferativos, por ejemplo, en un modelo de xenoinjertos de tumores *in vivo*. Los compuestos en cuestión pueden administrarse a un sujeto que tiene un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para disminuir la inflamación asociada con un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo de un injerto o el daño neurológico debido a una reparación tisular, etc. Los compuestos actuales pueden ser útiles con fines profilácticos o terapéuticos. Según se usa en este documento, el término «tratando» se usa para referirse tanto a la prevención de la enfermedad como al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de la proliferación se consigue administrando los compuestos en cuestión antes del desarrollo manifiesto de la enfermedad, por ejemplo, para prevenir un nuevo crecimiento de los tumores, prevenir el crecimiento metastásico, disminuir la restenosis asociadas con la cirugía cardiovascular, etc. Alternativamente, los compuestos se usan para tratar la enfermedad en curso, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

Adicionalmente, los compuestos según la invención pueden usarse preferiblemente en el tratamiento de enfermedades infecciosas de génesis diversa.

Entre las infecciones según la invención se incluyen, pero sin limitaciones, infecciones causadas por microorganismos patógenos, como bacterias, hongos, virus y protozoos, por ejemplo el virus de la gripe (Pleschak, S. y col. Nature Cell Biol. 2001, 3, páginas 301-305), retrovirus, por ejemplo, infección por VIH (Yang, X. y col. J. Biol. Chem. 1999, 274, páginas 27981-27988; Popik, W. y col. Mol. Cel. Biol. 1996, 16, páginas 6532-6541), hepatitis B (Benn, J. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, páginas 11215-11219), hepatitis C (Aoki y col. J. Virol. 2000, 74, páginas 1736-1741), papilomavirus, virus de la parainfluenza, rinovirus, adenovirus, *Helicobacter pylori* e infecciones víricas y bacterianas de la piel (p. ej. herpes labial, verrugas, varicela, molusco contagioso, herpes zóster, forúnculos, celulitis, erisipelas, impétigo, tiña, pie de atleta y dermatofitosis).

Adicionalmente, los compuestos según la invención muestran preferiblemente propiedades antiangiogénicas.

Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden emplearse de forma ventajosa en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a mamíferos que se caracterizan por proliferación celular en el área de las enfermedades asociadas con neovascularización y/o permeabilidad vascular que incluyen trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, como artritis y restenosis; trastornos fibróticos como cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de células mesangiales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes de órganos y glomerulopatías; y trastornos metabólicos como psoriasis, diabetes mellitus, curación crónica de heridas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

El huésped, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, primate sp.; especialmente humanos, roedores, como ratones, ratas y hámsters; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félicos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La susceptibilidad de una célula en especial al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

La dosis variará dependiendo del compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente una dosis terapéutica será suficiente para disminuir sustancialmente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. Generalmente, el tratamiento continúa hasta que se

observa una reducción considerable, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 % de disminución de la carga celular y puede continuar hasta que esencialmente no se detecte ninguna de las células no deseadas en el organismo.

Los compuestos según la invención se administran preferiblemente a un humano o a animales no humanos, más preferiblemente, a animales mamíferos y, especialmente, a humanos.

5 Los compuestos también pueden usarse en la inhibición específica de una ruta de señalización mediada por proteína cinasas. Las proteína cinasas están implicadas en rutas de señalización para estas importantes actividades celulares como respuestas a señales extracelulares y puntos de regulación del ciclo celular. La inhibición de proteína cinasas específicas proporciona un sistema de interferencia en estas rutas de señalización, como por ejemplo, bloquear el efecto de una señal extracelular, liberar a una célula de un punto de regulación del ciclo celular, etc. Los defectos en la actividad de las proteína cinasas se asocian con diversos estados patológicos o clínicos, donde se observa un defecto en la señalización mediada por proteína cinasas. Entre estas afecciones se incluyen aquellas asociadas con defectos en la regulación del ciclo celular o en respuesta a señales extracelulares, por ejemplo, trastornos inmunológicos, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias; trastornos hiperproliferativos, entre los que pueden incluirse psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrización patológica, cáncer, etc. Los compuestos de la presente invención son activos a la hora de inhibir proteína cinasas purificadas, preferiblemente cinasas raf, por ejemplo, se observa una disminución en la fosforilación de un sustrato específico en presencia del compuesto. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles como reactivos para estudiar la transducción de señales o cualquiera de los trastornos clínicos enumerados a lo largo de esta solicitud.

20 Existen muchas enfermedades asociadas con la desregulación de la proliferación celular. Entre las afecciones de interés se incluyen, pero sin limitaciones, las siguientes. Los compuestos en cuestión son útiles para el tratamiento de diversas afecciones en las que se observa una proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias dentro de la capa íntima de un vaso, lo que produce una reducción de flujo sanguíneo a través de dicho vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas de la neointima. Entre las afecciones vasculares oclusivas de interés se incluyen aterosclerosis, vasculopatía coronaria del injerto tras el trasplante, estenosis venosa del injerto, estenosis perianastomática del injerto protésico, restenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis, y similares.

25 Las enfermedades en las que se observa hiperproliferación y remodelación tisular o reparación del tejido reproductivo, por ejemplo, carcinomas de útero, testicular y ovárico, endometriosis, carcinomas epiteliales glandulares y espinocelulares de cuello de útero, etc., se reducen en número de células mediante la administración de los compuestos en cuestión. También es de interés el crecimiento y la proliferación de las células neurales.

30 Las células tumorales se caracterizan por un crecimiento incontrolado, invasión de los tejidos circundantes y metástasis que se diseminan a zonas alejadas. El crecimiento y expansión requieren una capacidad no solo de proliferación, sino también de modulación por disminución de la muerte celular (apoptosis) y activación de la angiogénesis para producir la neovascularización del tumor.

35 Los tumores de interés para su tratamiento son carcinomas, por ejemplo, carcinoma de colon, duodenal, de próstata, de mama, melanoma, ductal, hepático, pancreático, renal, de endometrio, de estómago, displasia de la mucosa bucal, poliposis, cáncer bucal invasivo, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma urinario transicional y de células escamosas, etc.; cánceres neurológicos, por ejemplo, neuroblastoma, gliomas, etc.; cánceres hematológicos, por ejemplo, leucemia aguda infantil, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, células T cutáneas malignas, micosis fungoide, linfoma de células T cutáneas no MF, papulosis linfomatoides, hiperplasia linfoide cutánea rica en células T, penfigoide bulloso, lupus eritematoso discoide, liquen plano, etc., y similares.

40 Los tumores de tejido neural son de particular interés, por ejemplo, gliomas, neuromas, etc. Algunos cánceres de particular interés son los cánceres de mama, que son principalmente de los subtipos adenocarcinoma. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es el tipo más frecuente de cáncer de mama no invasivo. En el CDIS, las células malignas no metastatizan a través de las paredes de los conductos dentro del tejido adiposo de la mama. El carcinoma ductal de infiltración (o invasivo) (CDI) se metastatiza a través de la pared del conducto e invade el tejido adiposo de la mama. El carcinoma lobular infiltrante (o invasivo) (CLI) se asemeja al CDI por su capacidad para metastatizar en cualquier parte del organismo. Aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de mama invasivos son carcinomas lobulares invasivos.

45 También son interesantes los carcinoma de pulmón no microcítico. El cancer de pulmón no microcítico (CPNM) está compuesto por tres subtipos generales de cáncer de pulmón. El carcinoma epidermoide (también denominado carcinoma espinocelular) normalmente se inicia en uno de los bronquios mayores y crece relativamente despacio. El tamaño de estos tumores puede oscilar de muy pequeño a bastante grande. El adenocarcinoma inicia su crecimiento próximo a la superficie externa del pulmón y puede variar tanto en tamaño como en velocidad de crecimiento. Algunos adenocarcinomas que crecen lentamente se describen como cáncer de células alveolares. El carcinoma de células grandes se inicia próximo a la superficie del pulmón, crece rápidamente y su tamaño normalmente es bastante grande

cuando se diagnostica. Otras formas menos frecuentes de cáncer de pulmón son el carcinoide, cilindroma, mucoepidermoide y mesotelioma maligno.

5 El melanoma es un tumor maligno de melanocitos. Aunque la mayoría de los melanomas aparecen en la piel, también puede surgir en las superficies mucosas o en otras zonas a las que migran células de la cresta neural. El melanoma aparece predominantemente en adultos y más de la mitad de los casos surge en zonas aparentemente normales de la piel. El pronóstico se ve afectado por factores clínicos e histológicos y por la localización anatómica de la lesión. El espesor y/o el nivel de invasión del melanoma, el índice mitótico, los linfocitos infiltrantes en el tumor y la ulceración o sangrado en la zona principal afectan al pronóstico. Su estadificación clínica se basa en si el tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos regionales o a zonas alejadas. En el caso de una enfermedad clínicamente confinada a la zona primaria, cuanto mayor grosor y profundidad tiene la invasión local del melanoma, mayor es la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos y peor el diagnóstico. El melanoma puede expandirse mediante extensión local (a través de los vasos linfáticos) y/o a través de vías hematógenas a zonas alejadas. Todos los órganos puede verse afectados por metástasis, aunque los pulmones y el hígado son frecuentes.

15 Otras enfermedades hiperproliferativas de interés se refieren a la hiperproliferación epidérmica y a remodelación y reparación de tejidos. Por ejemplo, la inflamación cutánea crónica de la psoriasis se asocia con queratinocitos epidérmicos hiperplásicos, así como a células mononucleares infiltrantes, incluyendo células T de memoria CD4+, neutrófilos y macrófagos.

20 La proliferación de células inmunes se asocia con varios trastornos autoinmunitarios y linfoproliferativos. Entre las enfermedades de interés se incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide y diabetes mellitus dependiente de insulina. Los resultados sugieren que las anomalías en la apoptosis participan en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). Otras afecciones linfoproliferativas son el trastorno hereditario de apoptosis de linfocitos que es un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, así como varias leucemias y linfomas. Los síntomas de alergias a agentes ambientales y a alimentos, así como enfermedad inflamatoria intestinal, también pueden mitigarse mediante los compuestos de la invención.

25 Sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de benzimidazol según la invención son capaces de interactuar con las rutas de señalización, especialmente la ruta de señalización descrita en este documento, preferiblemente una o más rutas de cinasas como se describe en este documento, y más preferiblemente, la ruta de señalización de la cinasa raf. Los derivados de benzimidazol según la invención preferiblemente muestran actividad biológica ventajosa que puede demostrarse fácilmente según los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante ensayos enzimáticos. Se conocen en la técnica ensayos adecuados, por ejemplo, en la bibliografía citada en este documento, o pueden desarrollarse y/o realizarse de forma análoga a estos. En estos ensayos enzimáticos, los derivados de benzimidazol según la invención muestran efecto, preferiblemente un efecto modulador y especialmente un efecto inhibidor que normalmente está documentado por valores de CI_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

35 En general, los compuestos según la invención se consideran moduladores de cinasas adecuados y, especialmente, inhibidores de cinasas adecuados según la invención si muestran un efecto o una actividad frente a una o más cinasas, preferiblemente frente a una o más cinasas como se define en este documento y, más preferiblemente, frente a una o más cinasas raf, que preferiblemente está dentro del intervalo, determinado como valor CI_{50} , de 100 μmol o inferior, preferiblemente 10 μmol o inferior, más preferiblemente en el intervalo de 3 μmol o inferior, incluso más preferiblemente en el intervalo de 1 μmol o inferior y, más preferiblemente, en un intervalo de concentraciones nanomolares. Se prefieren especialmente para su uso según la invención los inhibidores de cinasas como se define anteriormente y a continuación, que muestran una actividad, determinada como valor de CI_{50} , frente a una o más cinasas, preferiblemente cinasas como se define en este documento y, más preferiblemente, frente a una o más cinasas raf, preferiblemente incluyendo A-raf, B-raf y c-raf1 o compuestas por A-raf, B-raf y c-raf1, y más preferiblemente, incluyendo c-raf1 o compuesta por c-raf1, en el intervalo de 0,5 μmol o inferior y especialmente en el intervalo de 0,1 μmol o inferior. En muchos casos resulta ventajoso un valor de CI_{50} en el extremo inferior de los intervalos dados y, en algunos casos, es muy deseable que el valor de CI_{50} sea lo menor posible o los valores de CI_{50} sean los menores posible, aunque, en general, los valores de CI_{50} que están dentro de los límites superior dados anteriormente y un límite inferior en el intervalo de 0,0001, 0,001 μmol , 0,01 μmol o incluso aproximadamente de 0,1 μmol , son suficientes para indicar la actividad farmacéutica deseada. Sin embargo, las actividades medidas pueden variar dependiendo del sistema de prueba respectivo o el ensayo elegido.

55 Alternativamente, la actividad biológica ventajosa de los compuestos según la invención puede demostrarse fácilmente en ensayos *in vitro*, como en los ensayos de proliferación *in vitro* o en los ensayos de crecimiento *in vitro*. Los ensayos *in vitro* adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, en la bibliografía citada en este documento y en las referencias citadas en la bibliografía o pueden desarrollarse y/o realizarse de forma análoga a estos.

Como ejemplo de un ensayo de crecimiento *in vitro*, las líneas celulares tumorales humanas, por ejemplo HCT116, DLD-1 o MiaPaCa, que contienen genes K-ras mutados pueden usarse en ensayos de proliferación convencionales, por ejemplo, para crecimiento dependiente de adhesión en plástico o crecimiento independiente de adhesión en agar blando. Las líneas de células tumorales humanas están disponibles en el mercado, por ejemplo, en la ATCC (Rockville MD) y pueden cultivarse según los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, en RPMI con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% y glutamina 200 mM. Los medios de cultivo celular, el suero bovino fetal y los aditivos están disponibles en el mercado, por ejemplo en Invitrogen/Gibco/BRL (Karlsruhe, Alemania) y/o QRH Biosciences (Lenexa, KS). En un ensayo de proliferación convencional para el crecimiento dependiente de adhesión, pueden sembrarse 3×10^3 células en placas de cultivo tisular de 96 pocillos y permitir que se adhieran, por ejemplo, durante la noche a 37°C en un incubador de CO_2 al 5%. Los compuestos pueden valorarse en los medios de cultivo en diluciones seriadas y añadirse a los cultivos celulares en placas de 96 pocillos. Se permite que las células crezcan, por ejemplo, durante 1 a 5 días, normalmente con un cambio de medio por medio nuevo que contenga el compuesto aproximadamente a la mitad del periodo de crecimiento, por ejemplo el día 3, si se deja que las células crezcan durante 5 días. La proliferación puede controlarse mediante métodos conocidos en la técnica, como determinando la actividad metabólica, por ejemplo con un ensayo colorimétrico XTT convencional (Boehringer Mannheim) medido con un lector de placas de ELISA convencional a D.O. 490/560, determinando la incorporación de ^3H -timidina en el ADN tras un cultivo de 8 h con $1 \mu\text{Ci}$ de ^3H -timidina, recogiendo las células sobre filtros de lana de vidrio usando un colector de células y midiendo la incorporación de ^3H -timidina mediante el recuento con líquido de centelleo, o mediante técnicas de tinción, como tinción con cristal violeta. En la técnica se conocen otros sistemas de ensayo celular adecuados.

Alternativamente, para el crecimiento celular independiente de adhesión, las células pueden disponerse en placas de 1×10^3 a 3×10^3 en agarosa Seaplaque al 0,4% en medio RPMI completo, superpuesta sobre una capa inferior que contenga solo agar al 0,64% en medio RPMI completo, por ejemplo en placas de cultivo tisular de 24 pocillos. Pueden añadirse medio completo más diluciones seriadas de los compuestos a los pocillos y se incuba, por ejemplo, a 37°C en un incubador de CO_2 al 5% durante el tiempo suficiente, por ejemplo de 10 a 14 días, preferiblemente con cambios repetidos de medio por medio nuevo que contenga el compuesto normalmente a intervalos de 3 a 4 días. Puede controlarse la formación de colonias y la masa celular total, puede cuantificarse el tamaño medio de la colonia y el número de colonias según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando tecnología de adquisición de imágenes y software de análisis de imágenes. La tecnología de adquisición de imágenes y el software de análisis de imágenes, como Image Pro Plus y Media Cybernetics.

Como se describe en este documento, estas rutas de señalización son relevantes para diversos trastornos. Por consiguiente, al interactuar con una o más de estas rutas de señalización, los derivados de benzimidazol son útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos que dependen de dichas rutas de señalización.

Los compuestos según la invención son preferiblemente moduladores de cinasas y, más preferiblemente, inhibidores de cinasas. Según la invención, entre las cinasas se incluyen, pero sin limitaciones, una o más cinasas Raf, una o más cinasas Tie, una o más cinasas VEGFR, una o más cinasas PDGFR, cinasa p38 y/o SAPK2alfa.

Preferiblemente, las cinasas según la invención se seleccionan entre serina/treonina cinasas (STK) y receptores tirosina cinasas (RTK).

Las serina/treonina cinasas según la invención se seleccionan, preferiblemente, entre una o más cinasas Raf, cinasa p38 y SAPK2alfa.

Los receptores tirosina cinasas según la invención se seleccionan preferiblemente entre una o más cinasas PDGFR, uno o más cinasas VEGFR y uno o más cinasas Tie.

Preferiblemente, las cinasas según la invención se seleccionan entre una o más cinasas Raf, una o más cinasas Tie, una o más cinasas VEGFR, una o más cinasas PDGFR, cinasa p38 y/o SAPK2alfa.

A este respecto, las cinasas Raf preferiblemente incluyen o están compuestas por A-Raf, B-Raf y c-Raf1.

A este respecto, las cinasas Tie preferiblemente incluyen o están compuestas por la cinasa Tie-2.

A este respecto, las cinasas VEGFR preferiblemente incluyen o están compuestas por la cinasa VEGFR-2.

Las rutas de señalización preferidas según la invención son rutas de señalización, donde están implicadas una o más de las cinasas proporcionadas anteriormente.

Debido a las propiedades de modulación o inhibición de cinasas de los compuestos de la invención, los compuestos según la invención interactúan preferiblemente con una o más rutas de señalización que son preferiblemente rutas de

señalización celular, preferiblemente mediante regulación por disminución o inhibición de dichas rutas de señalización. Entre los ejemplos de dichas rutas de señalización se incluyen, pero sin limitaciones, la ruta de la cinasa raf, la ruta de la cinasa Tie, la ruta de la cinasa VEGFR, la ruta de la cinasa PDGFR, la ruta de la cinasa p38, la ruta de SAPK2alfa y/o la ruta de Ras.

5 La modulación de la ruta de la cinasa raf tiene una función importante en diversos trastornos cancerosos y no cancerosos, preferiblemente trastornos cancerosos, como tumores dermatológicos, tumores hematológicos, sarcomas, cáncer espinocelular, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, linfoma, cáncer de ovario, cáncer uterino y/o cáncer de próstata. Las modulación de la ruta de la cinasa raf tiene una función incluso más importante en diversos tipos de cánceres que muestran una activación constitutiva de la ruta de señalización dependiente de la cinasa raf, como melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ginecológico, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, leucemia crónica y leucemia aguda, cáncer de vejiga, cáncer hepático y/o cáncer renal. La modulación de la ruta de la cinasa raf tiene también una función importante en las enfermedades infecciosas, preferiblemente las enfermedades infecciosas mencionadas anteriormente y a continuación, y especialmente, infecciones por *Helicobacter pylori*, como infección por *Helicobacter pylori* durante una úlcera péptica.

Una o más de la rutas de señalización mencionadas anteriormente y a continuación y, especialmente, la ruta de la cinasa VEGFR, tienen un papel importante en la angiogénesis. Por consiguiente, debido a las propiedades de modulación o inhibición de la cinasas de los compuestos según la invención, los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos patológicos o trastornos causados, mediados y/o propagados por la angiogénesis, por ejemplo, induciendo antiangiogénesis. Entre los procesos patológicos o trastornos causados, mediados y/o propagados por la angiogénesis se incluyen, pero sin limitaciones, tumores, especialmente tumores sólidos, artritis, especialmente reumática o artritis reumatoide, retinopatía diabética, psoriasis, restenosis, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trombóticos, rechazo de trasplantes de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación y enfermedades neurodegenerativas y, especialmente, tumores sólidos, artritis reumática, retinopatía diabética y psoriasis.

La modulación de la ruta de señalización de p38 tiene una función importante en diversos trastornos cancerosos y también en diversos trastornos no cancerosos, como fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis y, especialmente, enfermedades no cancerosas como artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o enfermedad inflamatoria intestinal.

La modulación de la ruta de señalización de PDGF tiene una función importante en diversos trastornos cancerosos e incluso en diversos trastornos no cancerosos, como artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o enfermedad inflamatoria intestinal y, especialmente, trastornos no cancerosos, como fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis.

Como se describe en este documento, estas rutas de señalización son relevantes para diversos trastornos. Por consiguiente, al interactuar con una o más de estas rutas de señalización, los derivados de benzimidazol son útiles en la prevención y/o el tratamiento de trastornos que dependen de dichas rutas de señalización.

40 Por tanto, el objeto de la presente invención es el uso de derivados de benzimidazol según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las rutas de señalización descritas en este documento. El objeto preferido de la invención es, por tanto, el uso de derivados de benzimidazol según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de una o más rutas de cinasas, preferiblemente una o más rutas de cinasas como se define en este documento y, más preferiblemente, de la ruta de la cinasa raf. Más preferiblemente, el objeto de la presente invención es, por tanto, el uso de derivados de benzimidazol según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la cinasa raf. Son objeto incluso más preferido de la invención los derivados de benzimidazol según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores de una o más cinasas raf, seleccionadas entre el grupo compuesto por A-raf, B-raf y c-raf1. Son objeto especialmente preferido de la presente invención los derivados de benzimidazol según la invención como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la c-raf1.

Por tanto, son objeto de la presente invención los derivados de benzimidazol según la invención como medicamentos. Son objeto de la presente invención los derivados de benzimidazol según la invención como principios activos de medicamentos. Es objeto adicional de la presente invención el uso de uno o más derivados de benzimidazol según la invención como producto farmacéutico. Además es objeto adicional de la presente invención el uso de uno o más derivados de benzimidazol según la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, preferiblemente los trastornos descritos en este documento, más preferiblemente, trastornos causados, mediados y/o propagados por las

rutas de señalización descritas en este documento, incluso más preferiblemente, trastornos que están causados, mediados y/o propagados por cinasas raf y especialmente trastornos causados, mediados y/o propagados por cinasas raf, seleccionadas entre el grupo compuesto por A-raf, B-raf y c-raf1.

5 Normalmente, los trastornos descritos en este documento se dividen en dos grupos, trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.

10 En este contexto, las infecciones o enfermedades infecciosas, psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrización patológica, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias se consideran enfermedades no cancerosas, de las cuales las infecciones, artritis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias se consideran normalmente enfermedades no hiperproliferativas.

En este contexto, el cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer espinocelular, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda se consideran trastornos cancerosos, todos ellos considerados normalmente como trastornos hiperproliferativos.

15 Especialmente el crecimiento de células cancerosas y especialmente el crecimiento de células cancerosas mediado por la cinasa raf es un trastorno que es objetivo de la presente invención.

20 Por tanto, son objeto de la presente invención los derivados de benzimidazol según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichos trastornos y el uso de derivados de benzimidazol según la invención para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de dichos trastornos. Dichos derivados de benzimidazol pueden usarse en un método de tratamiento de dichos trastornos que comprende la administración de uno o más derivados de benzimidazol según la invención a un paciente que necesita dicha administración.

25 Por consiguiente, son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen uno o más derivados de benzimidazol según la invención. Especialmente, son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen uno o más derivados de benzimidazol según la invención y uno o más compuestos adicionales (distintos a los compuestos de la presente invención), seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, vehículos fisiológicamente aceptable y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención.

30 Por consiguiente, es objeto de la presente invención un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, donde uno o más derivados de benzimidazol según la invención y uno o más compuestos (distintos a los compuestos de la presente invención), seleccionados preferiblemente entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, auxiliares, adyuvantes y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención los compuestos según la invención para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

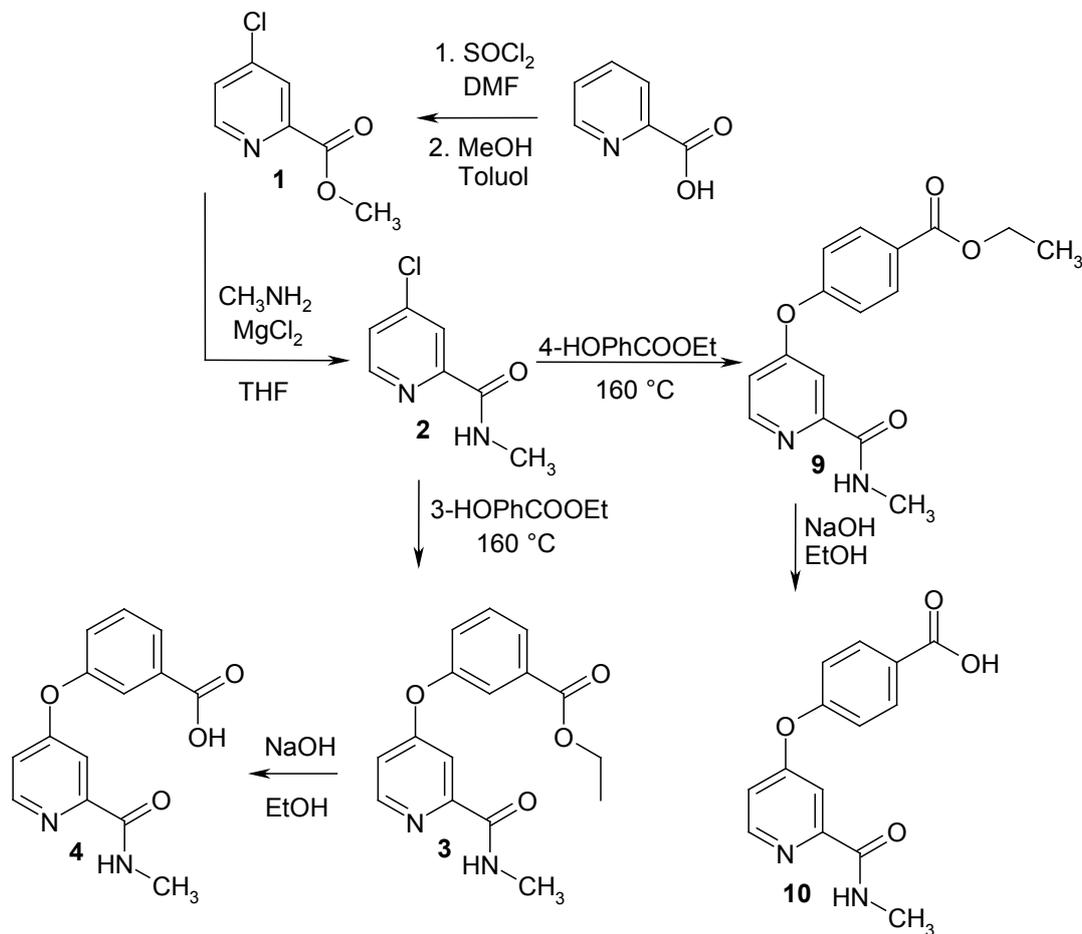
35 Por consiguiente, es objeto de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

Especialmente, es objeto preferido de la invención el uso de los compuestos según la invención en el tratamiento del crecimiento de células cancerosa mediado por una o más cinasas y, especialmente, el crecimiento de células cancerosas mediado por una o más cinasas raf.

40 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes «trabajo convencional» significa que la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, si se desea, con agua y una solución saturada de NaCl, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o mediante cristalización.

45 La presente invención se refiere a derivados de benzimidazol de fórmula I, el uso de los compuestos de fórmula I como inhibidores de la cinasa raf, el uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de una composición farmacéutica y un método de tratamiento que comprende administrar dicha composición farmacéutica a un paciente.

Ejemplos

Síntesis de las unidades de ácido carboxílicoÁcido 3-(2-metilcarbamoil-4-piridiniloxi)benzoico 4 yácido 4-(2-metilcarbamoil-4-piridiniloxi)benzoico 10

5

10

Se calientan 60 ml de cloruro de tionilo a una temperatura de 45°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se añaden lentamente 1,83 ml de dimetilformamida. Se añaden 20 g de ácido piridin-2-carboxílico a la solución en porciones, la mezcla de reacción se agita durante otros 15 min a 45°C y, a continuación, se calienta a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo resultante se trata con tolueno seco como vehículo y después de evaporar. Este procedimiento se repite varias veces. El aceite resultante se disuelve en tolueno, se enfría a 0°C, se trata lentamente con metanol y se agita durante una hora. El precipitado resultante se filtra por succión, se lava con tolueno y se recrystaliza a partir de acetona.

Rendimiento: 15 g (44 %) de **1**, cristales incoloros

15

Se disuelven 13 g (62,5 mmoles) de **1** junto con 2,98 g (31,24 mmoles) de cloruro de magnesio seco en THF. A los 5 minutos, se añaden gota a gota 110 ml de solución de metilamina (2M en THF) durante 10 min y la suspensión se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se añaden 120 ml de agua y 63 ml de una solución de HCl 1M y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezcladas se lavan con sal muera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y evaporan.

Rendimiento: 10,5 g (98,5 %) de **2**, aceite incoloro.

Se calientan 0,5 g (2,93 mmoles) de **2** a una temperatura de 160°C junto con 0,97 g (5,86 mmoles) de ácido 4-hidroxibenzoico y éster etílico durante 18 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 50 ml de acetato etílico, se lava 4 veces consecutivas con 50 ml de una solución de NaOH 1N y dos veces con 30 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. De este modo, el producto sin procesar obtenido se usa en la etapa siguiente de la síntesis sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,68 g (66%) de **3**.

Se disuelven 0,68 g (1,92 mmoles) de **3** en metanol (5 ml), se trata con una solución de NaOH 1N (8 ml) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y extrae con acetato de etilo (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidifica con 6 ml de una solución de HCl 1N (pH = 4), por lo cual se separa un aceite que cristaliza cuando se deja reposar durante un periodo más largo. El precipitado obtenido de este modo se filtra por succión y se seca.

Rendimiento: 0,402 g (77 %) de **4**, sólido incoloro

Se calientan 5 g (29,31 mmoles) de **2** y 9,84 g (58,62 mmoles) de éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico a 160°C durante 36 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfría, el jarabe marrón se trata con 50 ml de acetato de etilo y se lava 4 veces con 50 ml de NaOH 1N y 2 veces con 50 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía (650 g de gel de sílice, eluyente: acetato de etilo).

Rendimiento: 6 g (64 %) de **9**, cristales incoloros

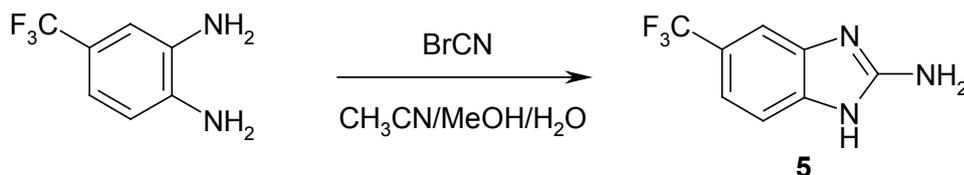
Se disuelven 0,4 g (1,33 mmoles) de **9** en 4 ml de metanol, se tratan con 6 ml de una solución de NaOH 1N y se agitan durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica (pH = 5) con una solución de HCl 1N y se concentra hasta que se obtiene un precipitado. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se seca.

Rendimiento: 310 mg (85 %) de **10**, cristales incoloros

Síntesis de las unidades de amino benzimidazol

5-Trifluorometil-1-benzimidazol-2-ilamina

25

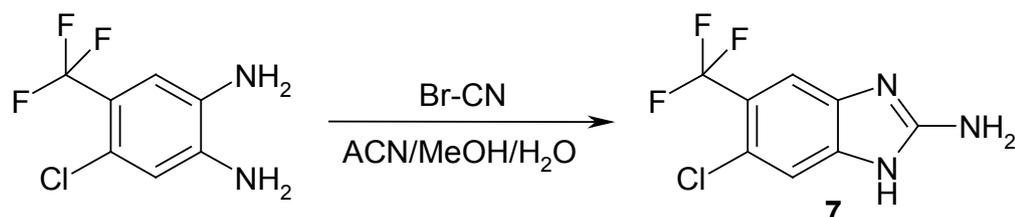


Se disuelven 1,32 g (12,49 mmoles) de BrCN en 2,5 ml de acetonitrilo y se tratan con 24 ml de agua. Se añaden gota a gota durante 1 hora 2 g (11,35 mmoles) de 3,4-diamino benzotrifluoruro, disueltos en 24 ml de metanol. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezcladas se extraen una vez con agua. El valor de pH de la fase acuosa obtenida se ajusta a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezclada se secan, se filtran y se evaporan. Rendimiento: 1.95 g (84 %) de **5**, cristales de color beis claro

30

5-Cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-ilamina

35

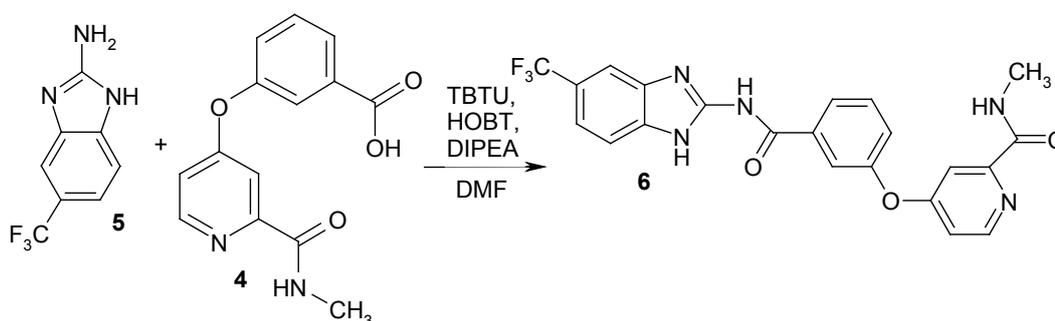


- 5 Se disuelven 318 mg (3 mmoles) de BrCN en 0,6 ml de acetonitrilo y se tratan con 6 ml de agua. A esta solución, se añaden gota a gota durante 30 minutos 575 mg (2,73 mmoles) de 5-cloro-6-trifluorometil-bencen-1,2-diamina, disueltos en 6 ml de metanol. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y la solución acuosa se extrae 2 veces con acetato etílico. Las fases orgánicas mezcladas se extraen de nuevo una vez con agua. Las fases acuosas mezcladas se alcalinizan (pH = 8) con una solución saturada de NaHCO₃ y se extraen dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezclada se secan, filtran y evaporan.

Rendimiento: 611 mg (95 %) de **7**, sólido de color rojo.

Síntesis de las amidas

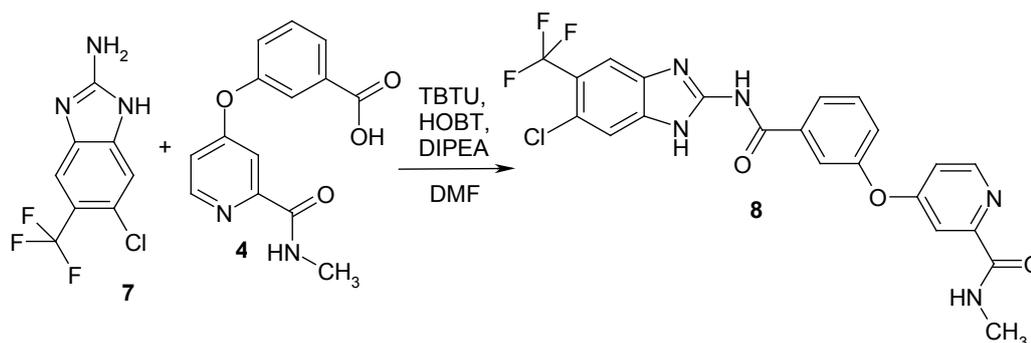
- 10 Metil amida del ácido 4-[3-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) carbamoil)] fenoxi] piridin-2-carboxílico



- 15 Se disuelven 48,8 mg (0,179 mmoles) de **4**, 32,8 mg (0,163 mmoles) de **5**, 68 mg (0,212 mmoles) de TBTU y 7,5 mg (0,049 mmoles) de HOBT en 1,8 ml de DMF y se tratan con 0,11 ml (0,652 mmoles) de DIPEA. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden aproximadamente 2 ml de agua a la mezcla de reacción, por lo cual se obtiene un precipitado. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se digiere en un poco de metanol.

Rendimiento: 27,5 mg (37%) de **6**, sólido incoloro

Metil amida del ácido 4-[3-(5-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) carbamoil)]fenoxi]piridin-2-carboxílico



- 20 Se disuelven 38,9 mg (0,143 mmoles) de **4**, 31,9 mg (0,13 mmoles) de **7**, 54,3 mg (0,169 mmoles) de TBTU y 6 mg (0,039 mmoles) de HOBT en 0,8 ml de DMF y se trata con 0,09 ml (0,52 mmoles) de DIPEA. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden a la mezcla de reacción 2 ml de agua gota a gota, lo que produce un precipitado. El precipitado se separa mediante filtración por succión y se recrystaliza a partir de un pequeño volumen de metanol.

Rendimiento: 13 mg (20 %) de **8**, sólido incoloro

- 25 Los compuestos (1) a (78) como se describe anteriormente pueden producirse preferiblemente según los procedimientos descritos en este documento o de manera análoga a estos.

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un compuesto activo de fórmula I y 5 g de dehidrogenofosfato sódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2N, se esteriliza por filtración, se coloca en viales de inyección que se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

Ejemplo C: Solución

10 Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un compuesto activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de compuesto activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de compuesto activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos

20 De forma análoga al ejemplo E, se presan los comprimidos y, a continuación, se recubren de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

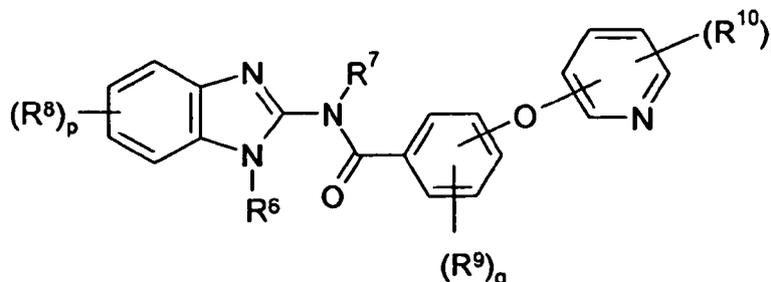
Se colocan 2 kg de un compuesto activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del compuesto activo.

25 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de compuesto activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se coloca en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan de forma aséptica. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de benzimidazol de fórmula I



- 5 donde
- R^6, R^7 son independientemente entre sí H o A,
- 10 A se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por alquilo, alcoxi y alcoxilquilo,
- R^8 se selecciona entre un grupo compuesto por H, A, cicloalquilo que comprende de 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,
- 15 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A, cicloalquilo que comprende de 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{12}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$, $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nSR^{11}$, $CH=N-OA$, $CH_2CH=N-OA$, $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$, $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$, $C(R^{13})HCOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCOOR^{11}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$, $(CH_2)_nOCN$ y $(CH_2)_nNCO$, donde
- 20 R^{11}, R^{12} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$, o en $NR^{11}R^{12}$
- 30 R^{11} y R^{12} forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un heterociclo de 5, 6 o 7 átomos que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S,
- R^{13}, R^{14} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, Hal, A, $(CH_2)_mAr^4$ y $(CH_2)_mHet$,
- 35 Ar^3, Ar^4 son independientemente entre sí restos de hidrocarburos aromáticos que comprenden de 5 a 12 y, preferiblemente, de 5 a 10 átomos de carbono que opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes, seleccionados entre un grupo compuesto por A, Hal, NO_2 , CN, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, $COOR^{15}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$, $NR^{16}SO_2A$, COR^{15} , $SO_2R^{15}R^{16}$, $S(O)_uA$ y $OOOR^{15}$,
- 40 Het es un resto heterocíclico saturado, insaturado o aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo compuesto por A, Hal, NO_2 , CN, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, $COOR^{15}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$, $NR^{16}SO_2A$, COR^{15} , $SO_2R^{15}R^{16}$, $S(O)_uA$ y $OOOR^{15}$,
- 45 R^{15}, R^{16} se seleccionan independientemente entre un grupo compuesto por H, A y $(CH_2)_mAr^6$ donde
- Ar^6 es un hidrocarburo aromático de 5 o 6 átomos que opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, 2-propilo, terc-butilo, Hal, CN, OH, NH_2 y CF_3 .
- 50 k, m y n son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

R²¹ se selecciona independientemente entre las definiciones dadas para R¹³, R¹⁴ y

p, r son independientemente entre sí 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

5 q es 0, 1, 2, 3 o 4,

u es 0, 1, 2 o 3,

y

10

Hal se selecciona independientemente entre un grupo compuesto por F, Cl, Br y I;

y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

15

2. Derivados de benzimidazol según la reivindicación 1, donde

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,

20

R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo y halógeno,

q es 0 o 1,

25

R¹⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,

30

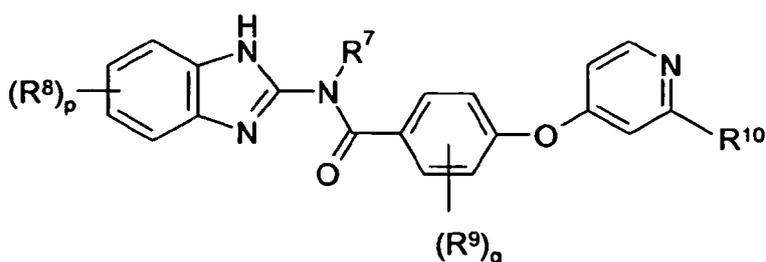
p es 1, 2 o 3 y

r es 0, 1 o 2

35

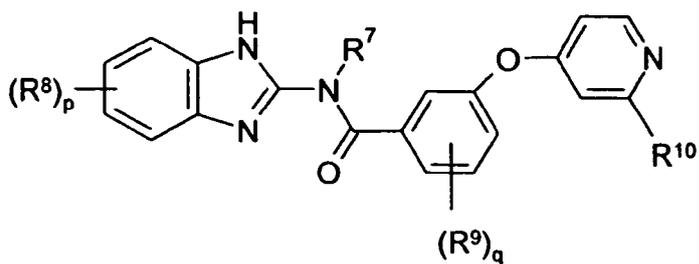
y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

3. Derivados de benzimidazol según las reivindicaciones 1 o 2, seleccionados entre los compuestos de fórmulas la, lb, lc e ld,

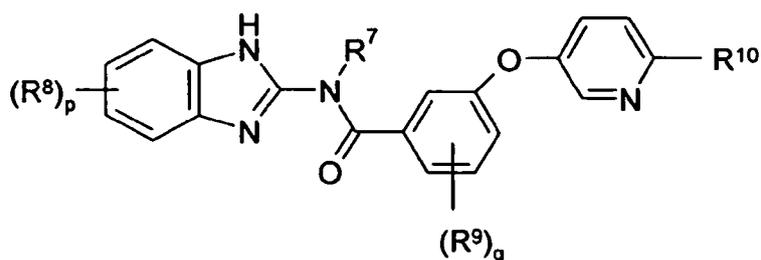


la

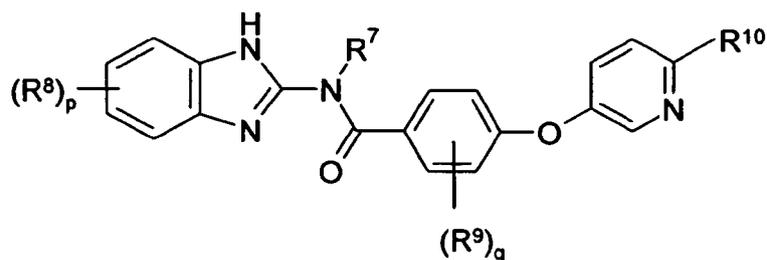
40



Ib



Ic



Id

donde

R^7 , R^8 , p , R^9 y q son como se definen en las reivindicaciones 1 o 2, y R^{10} es H o como se define en las reivindicaciones 1 o 2;

5

y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

4. Derivado de benzimidazol según las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde

R^{10} es $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y

r 0 o 1,

10

y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

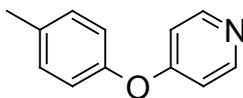
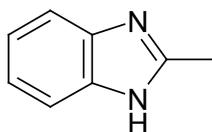
5. Derivado de benzimidazol según una de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado entre los compuestos (1) a (78) de fórmula A-NH-CO-B, donde A y B son como se proporciona a continuación:

15

A-

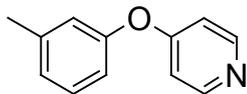
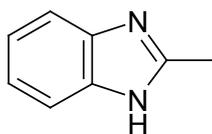
-B

(1)

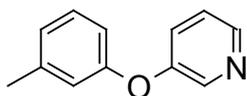
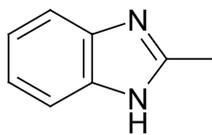


20

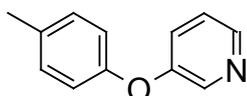
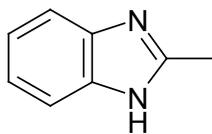
(2)



(3)

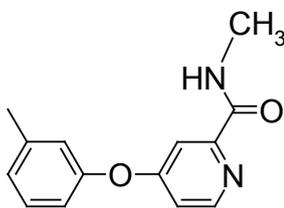
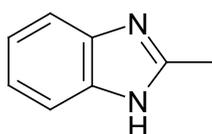


(4)

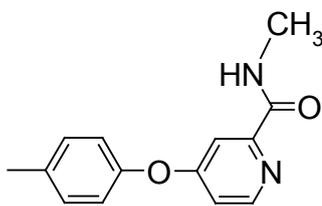
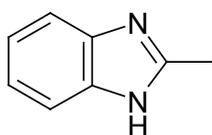


5

(5)

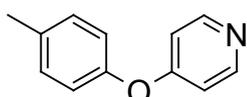
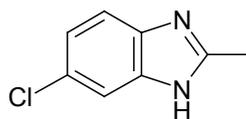


(6)

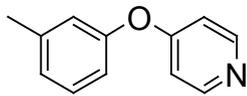
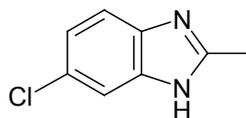


10

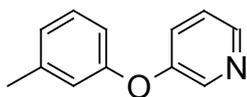
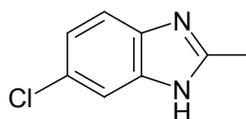
(7)



(8)

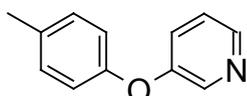
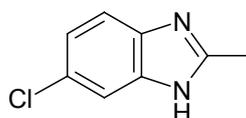


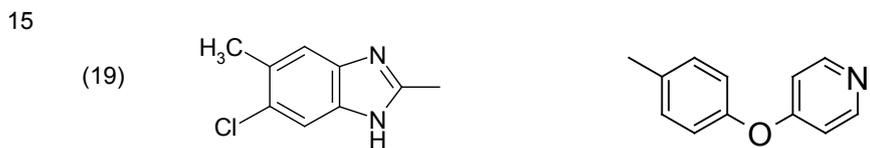
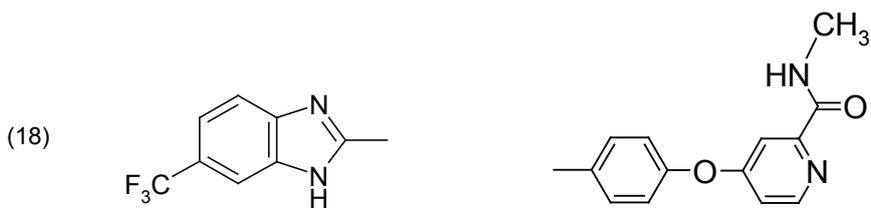
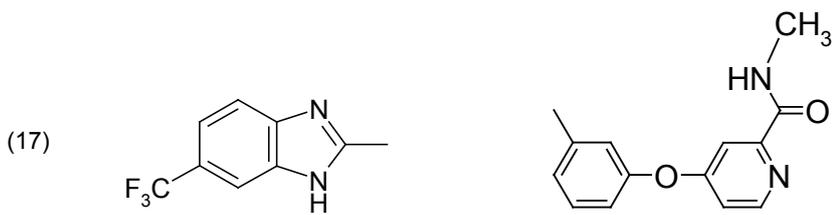
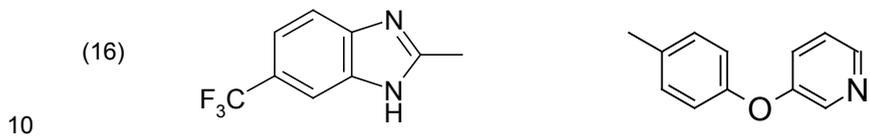
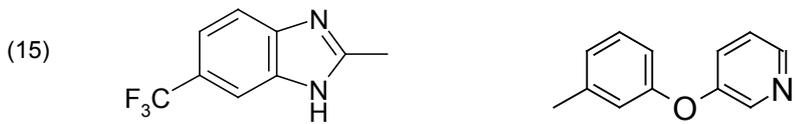
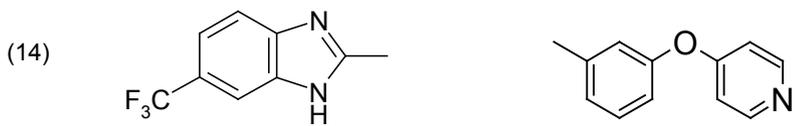
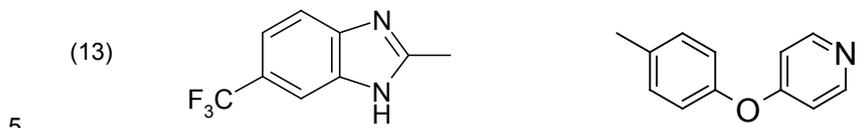
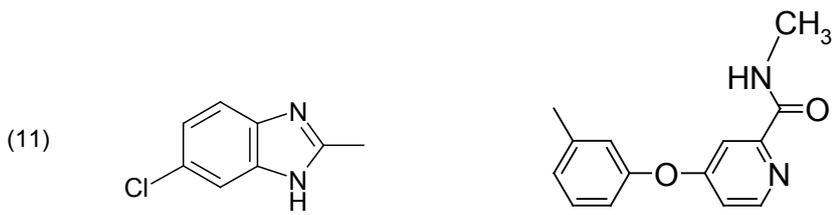
(9)

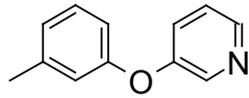
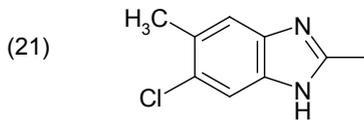
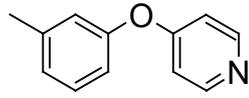
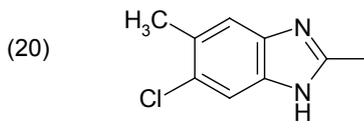


15

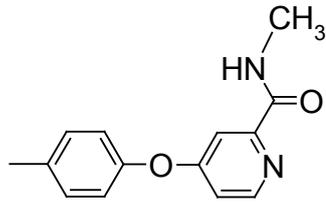
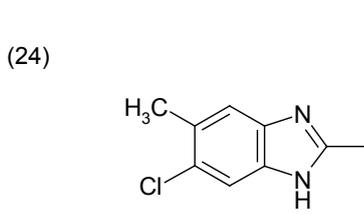
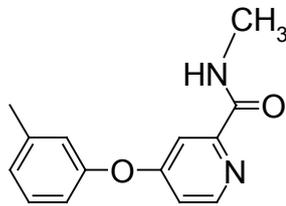
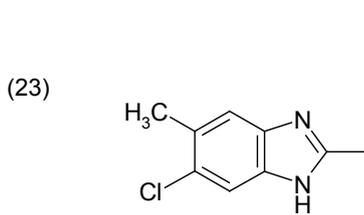
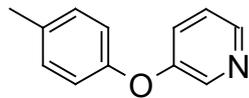
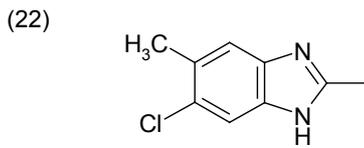
(10)



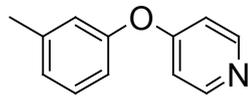
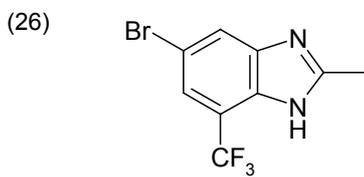
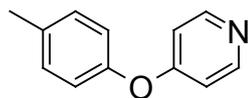
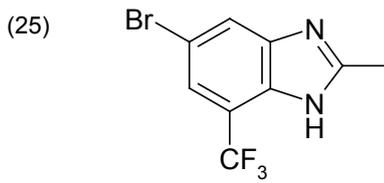




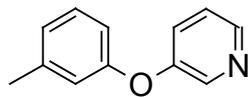
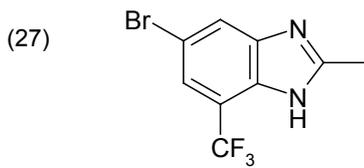
5

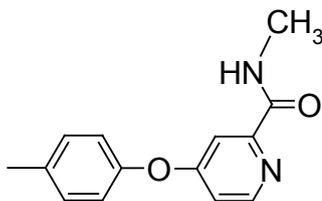
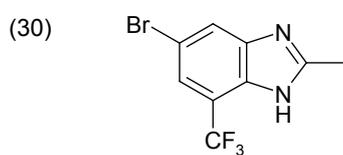
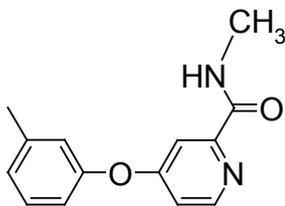
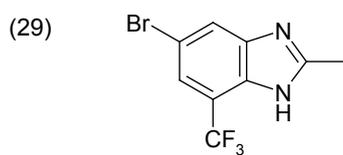
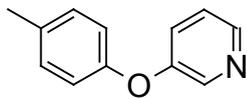
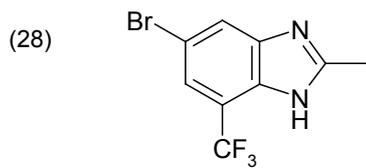


10

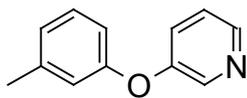
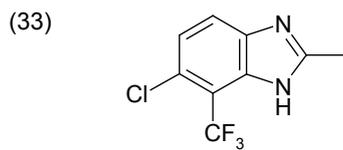
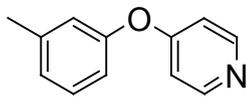
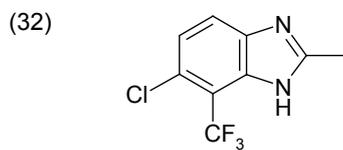
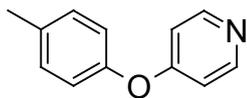
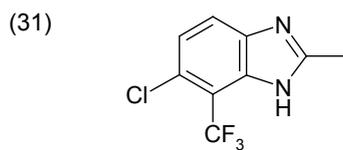


15

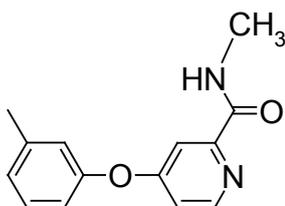
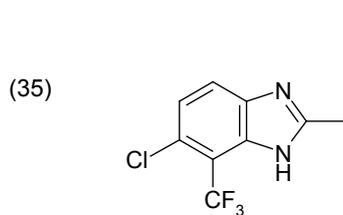
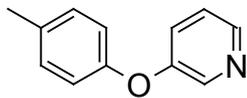
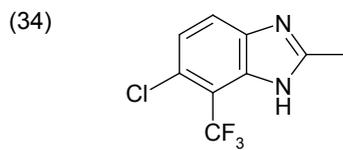




5

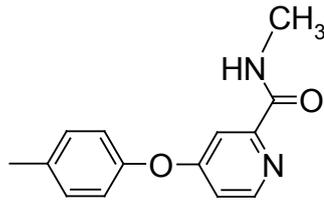
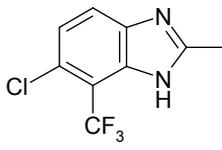


10

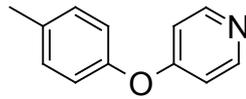
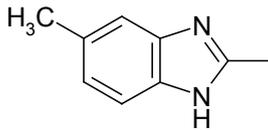


15

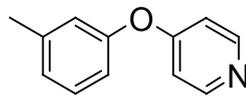
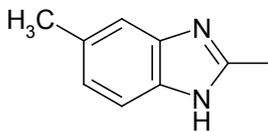
(36)



(37)

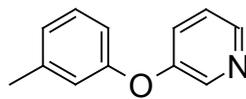
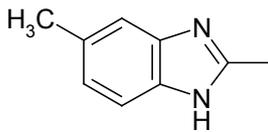


(38)

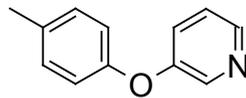
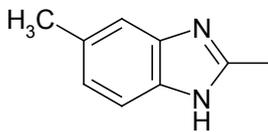


5

(39)

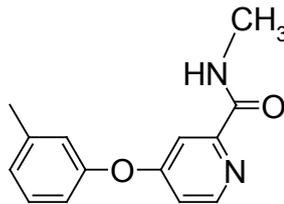
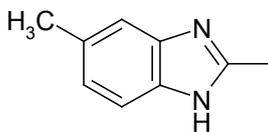


(40)

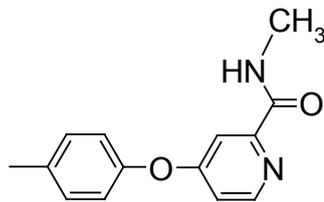
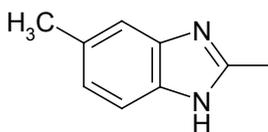


10

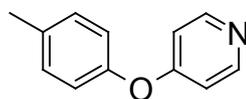
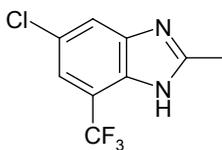
(41)



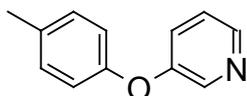
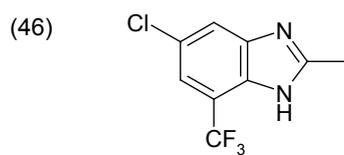
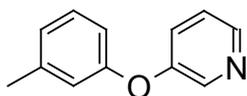
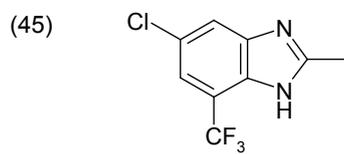
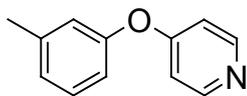
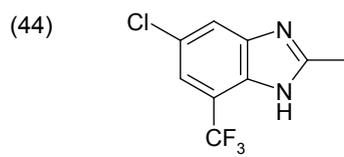
(42)



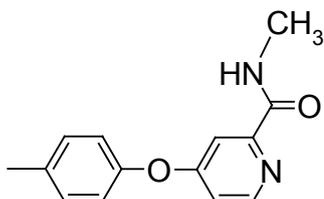
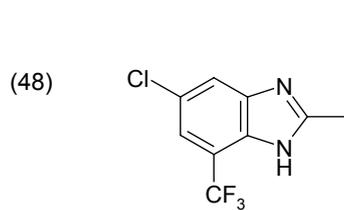
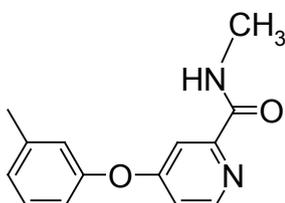
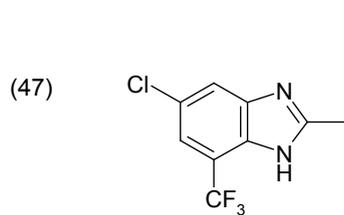
(43)



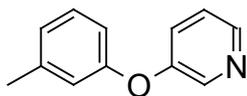
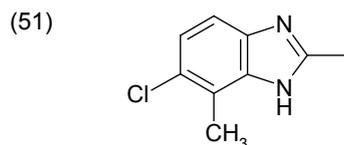
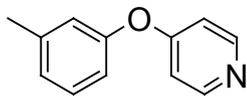
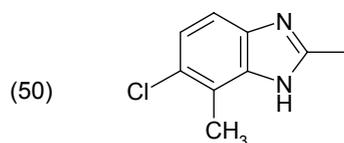
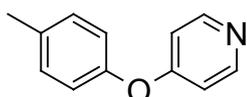
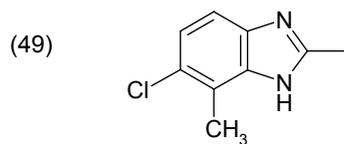
15



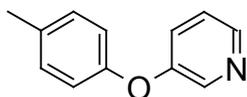
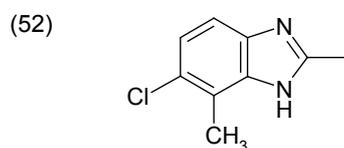
5

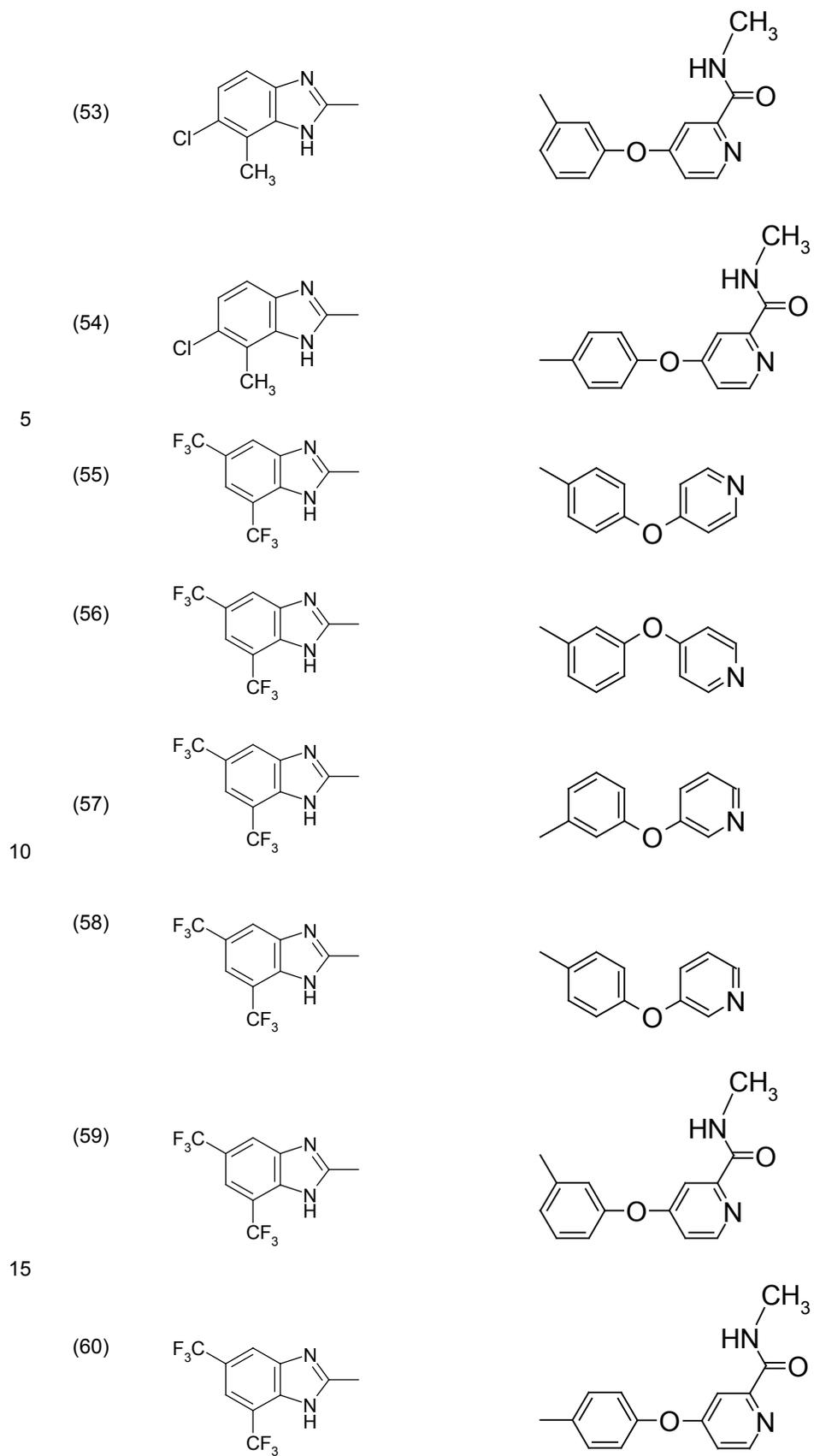


10

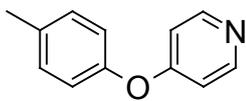
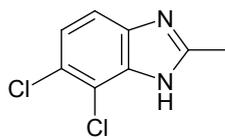


15

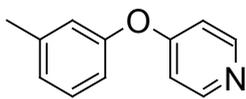




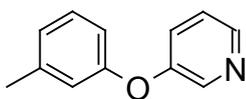
(61)



(62)

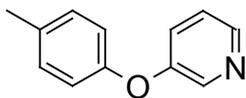
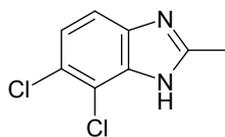


(63)

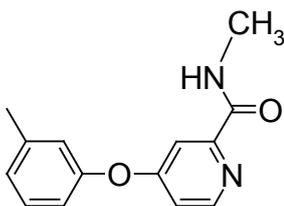
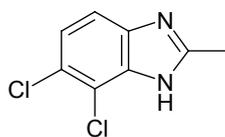


5

(64)

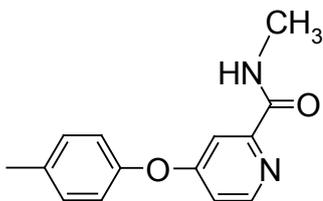
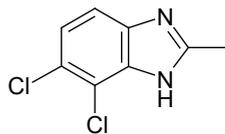


(65)

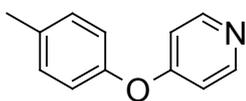
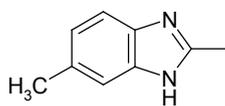


10

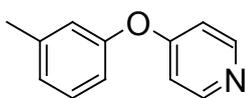
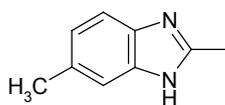
(66)



(67)

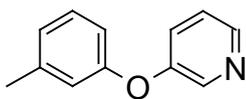
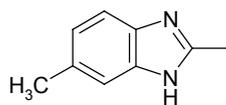


(68)

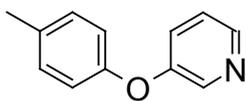
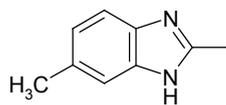


15

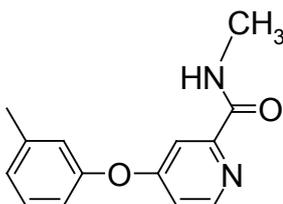
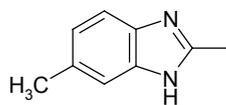
(69)



(70)

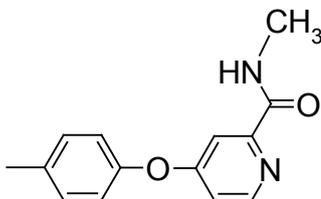
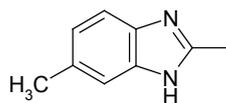


(71)

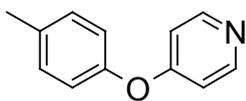
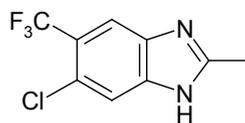


5

(72)

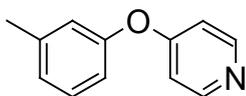
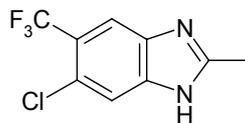


(73)

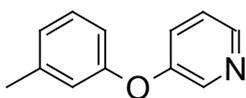
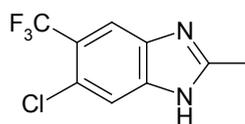


10

(74)

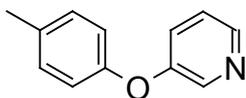
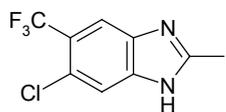


(75)

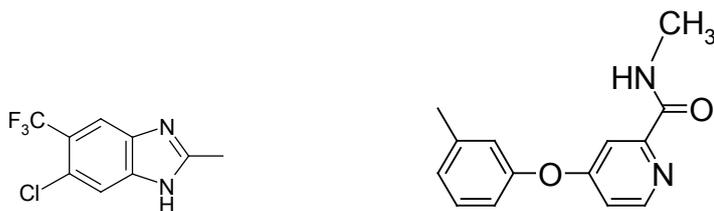


15

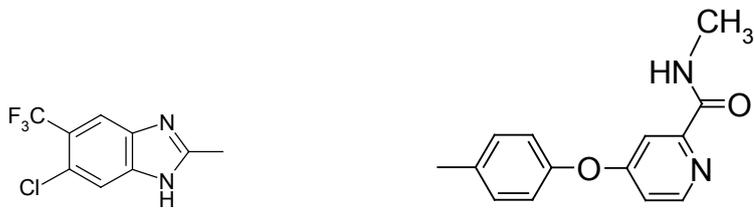
(76)



(77)



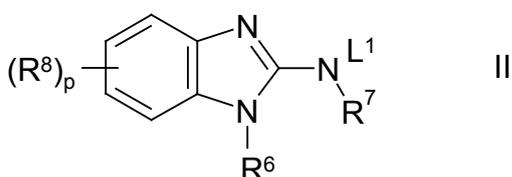
(78)



- 5 las formas tautoméricas del mismo y los solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables del mismo.
5. Derivado de benzimidazol según una de las reivindicaciones 1 a 5 como un medicamento.
6. Derivado de benzimidazol según una de las reivindicaciones 1 a 5 como inhibidor de cinasas.
- 10 7. Derivado de benzimidazol según la reivindicación 7, caracterizado porque las cinasas se seleccionan entre cinasas raf y cinasas VEGFR.
- 15 8. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5.
- 20 10. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, se procesan mediante medios mecánicos en una composición farmacéutica que es adecuada como forma de dosificación para su aplicación y/o administración a un paciente.
- 25 11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos.
- 30 12. Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque los trastornos están causados, mediados y/ o propagados por cinasas seleccionadas entre cinasas raf y cinasas VEGFR.
- 35 13. Uso según las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.
- 40 14. Uso según las reivindicaciones 12, 13 o 14, caracterizado porque el trastorno es cáncer.
- 45 15. Uso según las reivindicaciones 12, 13, 14 o 15, caracterizado porque el trastorno es no canceroso.
16. Uso según las reivindicaciones 12, 13, 14 o 16, caracterizado porque los trastornos no cancerosos se seleccionan entre el grupo compuesto por infección, psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrización patológica, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunitarias e inmunodeficiencias.
- 50 17. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer espinocelular, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.

18. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 14 y 16, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por artritis, restenosis, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órgano, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.
- 5 19. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y trastornos de la angiogénesis
- 10 20. Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque el trastorno es un crecimiento de células cancerosas mediado por una o más cinasas.
21. Método para producir compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque

a) un compuesto de fórmula II

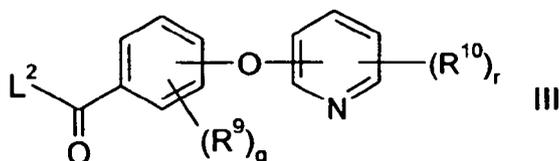


donde

20 L^1 es H o un ion metálico, y R^6 , R^7 , R^8 y p son como se define en la reivindicación 1,

reacciona

25 b) con un compuesto de fórmula III,



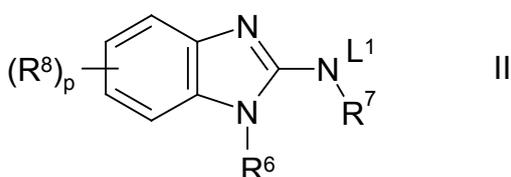
donde

30 L^2 es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o un resto diazonio, R^9 , q , R^{10} y r son como se define en la reivindicación 1,

y opcionalmente

35 c) aislar y/o tratar el compuesto de fórmula I obtenido mediante dicha reacción con un ácido para obtener la sal correspondiente.

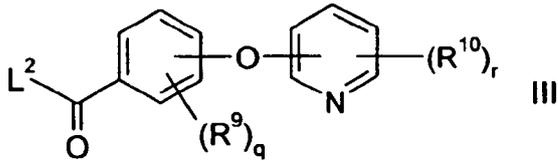
22. Uso de un compuesto de fórmula II,



donde

L¹ es H o un ion metálico, y R⁶, R⁷, R⁸ y p son como se define en la reivindicación 1,
 para la fabricación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

23. Uso de un compuesto de fórmula III,



donde

L² es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o un resto diazonio, y R⁹, q, R¹⁰ y r son como se define en la reivindicación 1,

para la fabricación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.