

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 404**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/EP2013/060220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13723163 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2852595**

54 Título: **Benzotienopirimidinas sustituidas**

30 Prioridad:

21.05.2012 EP 12168672

01.02.2013 EP 13153616

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

30.11.2016

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müller Strasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

KLAR, ULRICH;
KETTSCHAU, GEORG;
KOSEMUND, DIRK;
PÜHLER, FLORIAN;
EIS, KNUT;
LIENAU, PHILIP;
BÖMER, ULF;
SÜLZLE, DETLEV y
WORTMANN, LARS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 592 404 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

Benzotienopirimidinas sustituidas

La presente invención se refiere a compuestos de benzotienopirimidina sustituidos de fórmula general I como se describen y definen en el presente documento, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, como un agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la quinasa MKNK1 (también conocida como la quinasa que interactúa con la quinasa MAP, Mnk1) y la quinasa MKNK2 (también conocida como la quinasa que interactúa con la quinasa MAP, Mnk2). Las quinasas MKNK humanas son un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (símbolos de los genes: MKNK1 y MKNK2) por corte y empalme alternativo. Las formas b carecen del dominio de unión a la quinasa MAP situado en el C terminal. Los dominios catalíticos de las MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) único en el subdominio VII, que normalmente es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteína quinasas y se ha sugerido que altera la unión al ATP [Jauch y col., Structure, 13, 1559-1568, 2005 y Jauch y col., EMBO J., 25, 4020-4032, 2006]. La quinasa MKNK1a se une a y se activa por las quinasas ERK y MAP p38, pero por JNK1. MKNK2a se une a y se activa solamente por ERK. MKNK1b tiene baja actividad en todas las condiciones y MKNK2b tiene una actividad basal independiente de ERK o de la quinasa MAP p38 [Buxade, M., y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008].

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

eIF4E es un oncogén que se amplifica en muchos cánceres y se fosforila exclusivamente por las proteínas MKNK como se muestra en estudios de ratones KO [Konicek y col., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda y col., Mol. Cell Biol., 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E tiene un papel fundamental permitiendo la traducción de los ARNm celulares. eIF4E se une al capuchón de 7-metilguanosina en el extremo 5' de los ARNm celulares y los transporta al ribosoma como parte del complejo eIF4F, que también contiene eIF4G y eIF4A. Aunque todos los ARNm encapuchados requieren eIF4E para la traducción, un conjunto de ARNm es excepcionalmente dependiente de la actividad elevada de eIF4E para la traducción. Estos denominados "ARN débiles" normalmente se traducen menos eficientemente debido a su región UTR 5' larga y compleja y codifican proteínas que juegan papeles significativos en todos los aspectos de las malignidades incluyendo VEGF, FGF-2, c-Myc, ciclina D1, survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9, heparanasa, etc. La expresión y la función de eIF4E se eleva en múltiples cánceres humanos y se relacionan directamente al avance de la enfermedad [Konicek y col., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinasas que se sabe que fosforilan eIF4E en Ser209. Las velocidades de traducción globales no se afectan por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido que la fosforilación de eIF4E contribuya a la formación de los polisomas (es decir, la presencia de múltiples ribosomas en un único ARNm), que en última instancia permite una traducción más eficaz de los "ARNm débiles" [Buxade, M., y col., Frontiers in Bioscience, 5359-5374, 1 de mayo de 2008]. Alternativamente, la fosforilación de eIF4E por las proteínas MKNK podría facilitar la liberación de eIF4E desde el extremo 5' de tal manera que el complejo 48S pueda moverse a lo largo del "ARNm débil" para localizar el codón de inicio [Blagden SP and Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. En consecuencia, la fosforilación aumentada de eIF4E predice un pronóstico pobre en pacientes de cáncer de pulmón de células no microcíticas [Yoshizawa y col., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Los datos adicionales señalan a un papel funcional de la MKNK1 en la carcinogénesis, como la sobreexpresión de la quinasa MKNK1 constitutivamente activa, pero no de la quinasa MKNK1 muerta, en fibroblastos de embriones de ratón acelera la formación de tumores [Chrestensen, C. A., y col., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]. Además, la fosforilación aumentada y la actividad de las proteínas MKNK se correlacionan con la sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama [Chrestensen, C. A., y col., J. Biol. Chem., 282, 4243-4252, 2007]. La MKNK1 constitutivamente activa, pero no "quinasa muerta", también aceleró el crecimiento de los tumores en un modelo usando células madre hematopoyéticas transgénicas *Eμ-Myc* para producir tumores en ratones. Se lograron resultados comparables cuando se analizó un eIF4E que llevaba una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. En contraste, una forma no fosforilada de eIF4E atenuó el crecimiento de los tumores [Wendel, H. G., y col., Genes Dev., 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor selectivo de MKNK que bloquea la fosforilación de eIF4E induce la apoptosis y suprime la proliferación y el crecimiento en agar blando de las células cancerosas *in vitro*. Este inhibidor también suprime la excrecencia de las metástasis pulmonares del melanoma experimental B16 y el crecimiento de los tumores de xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116 sin afectar al peso corporal [Konicek y col., Cancer Res., 71(5):1849-57, 2011]. En resumen, la fosforilación de eIF4E a través de la actividad de las proteínas MKNK puede promover la proliferación y la supervivencia celular y es crítica para una transformación maligna. La inhibición de la actividad MKNK puede proporcionar una aproximación terapéutica para

tratar el cáncer.

En la técnica anterior se han desvelado compuestos de tienopirimidina sustituidos para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades:

5 El documento WO 2010/006032 A1 (Duquesne University of the Holy Spirit) se dirige a compuestos tricíclicos como agentes antimetabólicos. De acuerdo con la fórmula general de la reivindicación 1, los triciclos comprenden entre otros 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[1]tieno[2,3-*d*]pirimidinas que pueden llevar sustituyentes en el carbociclo y un resto aromático o heteroaromático en un grupo 4-amino opcional. Adicionalmente, pueden no estar sustituidos en la posición 2 del anillo pirimidina. Sin embargo, los ejemplos proporcionados difieren claramente de los compuestos de la presente invención. Mientras que la gran mayoría contiene el carbociclo C6 completamente insaturado como anillo aromático, solamente dos ejemplos muestran una subestructura tetrahidrobenzo en combinación con un grupo 4-amino y en ambos casos este último está bisustituido por un grupo fenilo y un metilo. Adicionalmente, los compuestos especificados son sin excepciones pirimidin-2-aminas o 2-metilpirimidinas.

15 El documento JP2007084494 (Oncorex Inc.) se refiere a inhibidores de PIM-1. Una reivindicación comprende 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[1]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas que pueden estar monosustituidas en el grupo amino por fenilo opcionalmente sustituido. Sin embargo, los sustituyentes opcionales del fenilo se restringen a hidroxilo, alcoxi o alquenoilo. El núcleo tricíclico no muestra sustituciones adicionales. El único ejemplo de una sustitución directa en el grupo 4-amino por fenilo es el compuesto VII-2 con *meta*-metoxifenilo.

20 El documento WO 2002/088138 A1 (Bayer Pharmaceuticals Corporation) se refiere a inhibidores de PDE7b y comprende 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[1]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas donde el carbociclo y el grupo 4-amino puede sustituirse opcionalmente con un amplio intervalo de sustituyentes. También se reivindican los respectivos análogos oxa, tia o aza en la posición 7 sin sustituyentes adicionales en ese anillo, el azufre puede oxidarse en sulfona y el nitrógeno puede sustituirse. Sin embargo, el pirid-4-ilo en la serie 5,6,7,8-tetrahidrobenzo y el 3,4-diclorofenilo y el indazol-5-ilo en la serie 6,9-dihidro-7*H*-pirano son los únicos ejemplos con una sustitución aromática directa en el grupo 4-amino.

25 El documento WO 2005/010008 A1 (Bayer Pharmaceuticals Corporation) divulga 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[1]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas como inhibidores de la proliferación de células A431 y BT474 que son modelos de las líneas celulares usadas en la investigación biomédica. Más específicamente, las células A431 y BT474 se usan en los estudios sobre el ciclo celular y las rutas de señalización de las células asociadas al cáncer ya que expresan niveles anormalmente altos del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y HER2, respectivamente. La sustitución en el grupo 4-amino se limita a monosustitución bien con fenilo opcionalmente sustituido o con indazolilo opcionalmente sustituido. El carbociclo puede estar sustituido una o dos veces en la posición 7 por alquilo o alquenoilo opcionalmente sustituidos, por carbonilo sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido o puede unirse al nitrógeno de uno o dos anillos de seis miembros saturados que opcionalmente llevan un segundo heteroátomo. Con respecto a los sustituyentes aromáticos en el grupo 4-amino, los ejemplos desvelados abarcan fenilo con un amplio intervalo de sustituyentes y algunos indazol-5-ilos pero todos están sustituidos en el nitrógeno en la posición 1. Adicionalmente, todos los ejemplos muestran un grupo alquilo en la posición 7 que se sustituye adicionalmente de forma terminal por un grupo amino o un grupo hidroxilo o en el caso de los intermedios sintéticos también por una función éster. Adicionalmente, como se muestra en lo sucesivo en el presente documento, los compuestos desvelados en el documento WO 2005/010008 A1 son potentes inhibidores de EGFR pero inhibidores de MKNK menos eficaces mientras que los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de MKNK e inhibidores de EGFR menos eficaces.

35 El documento WO 2009/134658 (National Health Research Institutes) se refiere a inhibidores de Aurora quinasa. La solicitud de patente abarca genéricamente tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas tricíclicas con el tercer anillo fusionado a la subunidad tiofeno. Sin embargo, un sustituyente arilo o heteroarilo opcional en el grupo 4-amino debe llevar una cadena lateral que implica un grupo carbonilo, tiocarbonilo o iminometileno. La gran mayoría de los más de 250 ejemplos está formada por 6,7-dihidrofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-aminas bicíclicas que en 4 casos muestran una sustitución aromática directa en el grupo 4-amino pero una sustitución adicional por dos grupos fenilo en la subunidad dihidrofuro. Ninguno de los muy pocos ejemplos de compuestos tricíclicos presenta una sustitución directa por un resto aromático en el grupo 4-amino.

45 El documento WO 2006/136402 A1 y el documento WO 2007/059905 A2 (Develogen AG) desvelan tienopirimidin-4-aminas y su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que puede estar influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2. El grupo 4-amino está sustituido por un grupo fenilo sustituido. Las publicaciones WO no desvelan ningún dato biológico.

55 Los documentos WO 2010/023181 A1, WO 2011/104334 A1, WO 2011/104337 A1, WO 2011/104338 A1 y WO 2011/104340 A1 (Boehringer Ingelheim) se refieren a tienopirimidin-4-aminas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden estar influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2. En el caso de las tienopirimidin-4-aminas desveladas no hay un anillo tetrahidrobenzo fusionado al núcleo tienopirimidina. Adicionalmente, el grupo 4-amino no lleva un sustituyente indazol-5-ilo. En el caso de los compuestos desvelados en

5 el documento WO 2010/023181 A1 los valores Cl_{50} varían entre 0,035 μM y 0,68 μM con respecto a Mnk1 y entre 0,006 μM y 0,56 μM con respecto a Mnk2. En el caso de los compuestos desvelados en el documento WO 2011/104334 A1 los valores Cl_{50} varían entre 1 nM y 9700 nM con respecto a Mnk2. En el caso de los compuestos desvelados en el documento WO 2011/104337 A1 los valores Cl_{50} varían entre 2 nM y 8417 nM con respecto a Mnk2. En el caso de los compuestos desvelados en el documento WO 2011/104338 A1 los valores Cl_{50} varían entre 8 nM y 58 nM con respecto a Mnk2. En el caso de los compuestos desvelados en el documento WO 2011/104340 A1 los valores Cl_{50} varían entre 3 nM y 5403 nM con respecto a Mnk2. Todas las publicaciones WO contienen la afirmación de que los compuestos descritos en las mismas muestran una solubilidad mejorada, son altamente selectivas y muestran una estabilidad metabólica mejorada cuando se comparan con los compuestos desvelados en el documento WO 2006/136402 A1 y el documento WO 2007/059905 A2 (Develogen AG, véase más arriba). Sin embargo, además de los valores Cl_{50} desvelados en este párrafo, no hay más datos que prueben esta afirmación.

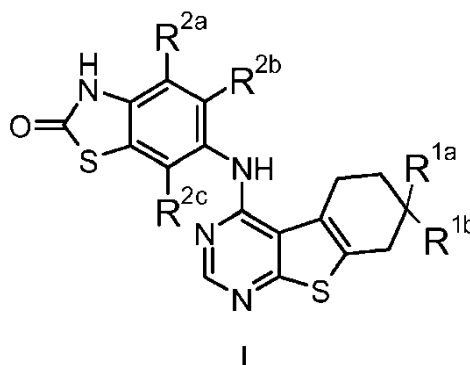
10 El estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos específicos tienopirimidina sustituidos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en el presente documento o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento y denominados en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

15 Se ha descubierto ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

20 En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención eficazmente la quinasa MKNK-1 y pueden de esta manera usarse en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontroladas, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas o enfermedades inflamatorias celulares inapropiadas que están acompañadas por un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontroladas, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontroladas, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por la quinasa MKNK1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o las metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y el síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y el cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares de células no microcíticas y de células microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o las metástasis de los mismos.

Resumen de la invención

La presente invención abarca compuestos de fórmula general I:



35 en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-R^8$, $-(CH_2)_r-NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)R^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)S(=O)_2R^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)N(H)R^3$,

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-O-(alquilo C_1-C_6)$;

40 o

R^{1a} y R^{1b} juntos forman un átomo de oxígeno o un grupo -O-(alquilenos C_2-C_6)-O-;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquil C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , hidroxilo-, ciano-, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$,

- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$;
- 5 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$;
- 10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6 -), $-(CH_2)_q$ -O-(cicloalquilo C_3-C_6 -), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), $-(CH_2)_q$ -O-(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -O-arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -O-heteroarilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -arilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ; o cuando 2 grupos R^8 grupos están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO^*$, $*NH(C(=O))NH^*$, en el que * representa el punto de unión de dicho anillo arilo o heteroarilo;
- 15 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -;
- o
- 20 NR^3R^4 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-NR^5R^4$ o $-(CH_2)_r-C(=O)NR^6R^7$;
- 25 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un cicloalquil C_3-C_6 -;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un grupo cicloalquil C_3-C_6 -;
- R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un cicloalquil C_3-C_6 -;
- 30 o
- NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R^8 representa halo-, azido-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, R^5-O -, $-C(=O)R^5$ -, $-C(=O)O-R^5$ -, $-OC(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)OR^5$ -, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$ -, R^4-S -, $R^4-S(=O)$ -, $R^4-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)R^4$ -, $-S(=O)N(H)R^5$ -, $-S(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)S(=O)_2R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)_2R^4$ -, $-S(=O)_2N(H)R^5$ -, $-S(=O)_2NR^5R^4$ -, $-S(=O)(=NR^5)R^4$ o $-N=S(=O)(R^5)R^4$
- p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1, 2 o 3;
- 40 r representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

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

Descripción detallada de la invención

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

Las frases "átomo halógeno", "halo-" o "Hal-" han de entenderse que significan un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o de cloro.

- La expresión "alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, *n*-propilo- o *iso*-propilo.
- La expresión "haloalquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado en el cual la expresión "alquilo C₁-C₆" se define anteriormente y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo halógeno, idéntico o diferente, es decir siendo un átomo halógeno independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.
- La expresión "alcoxi C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula -O-(alquilo C₁-C₆), en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se define anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos.
- La expresión "haloalcoxi C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ monovalente, lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de manera idéntica o diferente, por un átomo halógeno. Particularmente, dicho átomo halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ u -OCH₂CF₃.
- La expresión "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ monovalente, lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, *iso*-propoxialquilo, butoxialquilo, *iso*-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentiloxialquilo, *iso*-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero de los mismos.
- La expresión "haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ monovalente, lineal o ramificado, saturado, como se define anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de manera idéntica o diferente, por un átomo halógeno. Particularmente, dicho átomo halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃ o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.
- La expresión "alqueno C₂-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos enlaces dobles pueden estar aislados de o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.
- La expresión "alquino C₂-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquino C₂-C₃"). Dicho grupo alquino C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo

5 etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

10 La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" ha de entenderse que significa un anillo de hidrocarburo monocíclico, saturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ es por ejemplo un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆").

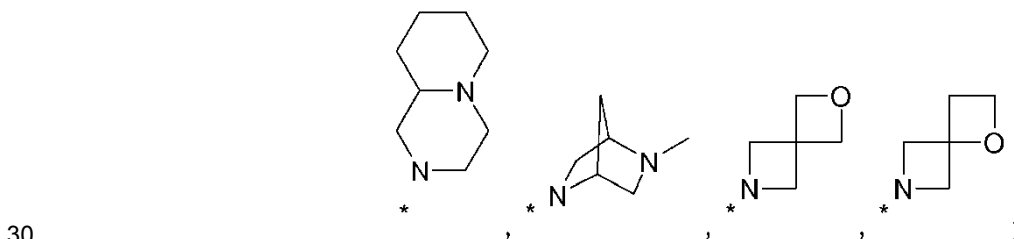
15 La expresión "cicloalquenilo C₄-C₇" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, que contiene 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo cicloalquenilo C₄-C₇ es por ejemplo un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

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

Particularmente, dicho heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), más particularmente dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros").

25 Particularmente, sin estar limitado a ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidinito, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritianilo, o un anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazepanilo.

Son ejemplos de grupos heterocicloalquilo bicíclico de 3 a 10 miembros:



en el que * representa el punto de unión de dichos grupos al resto de la molécula.

La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo", se entiende en el sentido de un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros como se ha definido anteriormente, en el que se condensa un anillo de benceno. Un ejemplo de un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo es



en el que * representa el punto de unión al resto de la molécula.

40 La expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", ha de entenderse que significa un anillo de hidrocarburo mono- o bicíclico, insaturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquenilo se una al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-

piranilo, 2*H*-piranilo, 3*H*-diazirino, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo.

5 El término "arilo" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo mono- o bi- o tricíclico, monovalente, aromático o parcialmente aromático, que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo un grupo fenilo; o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo, o un grupo bifenilo (un grupo "arilo C₁₂"), o un anillo que tiene 13 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo un grupo antraceno. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

15 El término "heteroarilo" se entiende que significa preferentemente un sistema de anillos aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente que tiene 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4*H*-pirazolilo etc. y derivados benzo de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y derivados benzo de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc. y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepinilo, etc..

20 En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. De esta manera, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridinilo.

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

35 De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alqueno C₂-C₆" y "alquino C₂-C₆", ha de entenderse que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C₂-C₆" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

40 Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₇", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₇", ha de entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C₃-C₆" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₇; particularmente C₃-C₆.

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

50 La frase "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser cero. A menos que se indique de otra manera, los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como sea posible mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un sustituyente distinto de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponibles. Comúnmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) varía de 1 a 3.

55 Un sustituyente en el sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

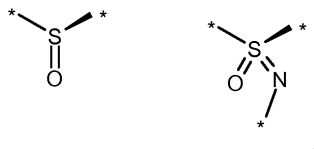
Como se usa en el presente documento, la frase "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco", particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno

o dos".

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas de un compuesto de la presente invención. Una variación isotópica de un compuesto de la presente invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica normal o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la presente invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (el deuterio), ^3H (el tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos como el ^3H o el ^{14}C , son útiles en estudios de distribución en un tejido de un fármaco y/o de un sustrato. Los isótopos tritados y carbono 14, es decir ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la presente invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos en lo sucesivo en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

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



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

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o bien *trans*. Se entiende que todas tales configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la materia.

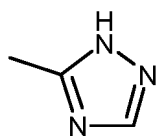
Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activos o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en la base de sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas se fabrican por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todos seleccionables de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse igualmente mediante síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a la Sección E de las reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 1130, 1976).

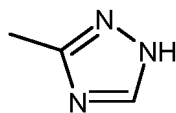
La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo isómeros (*R*) o (*S*) o isómeros (*E*) o (*Z*), en cualquier relación. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo de un

enantiómero o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención, puede lograrse por cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente la cromatografía quiral, por ejemplo.

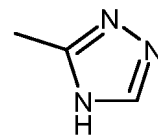
- 5 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo podrá existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad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



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H.

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, los cuales se definen por que al menos un átomo de nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos los tales N-óxidos posibles.

- 15 La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describen en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y co-precipitados.

- 20 Cuando se usa la forma en plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares en el presente documento, esto se toma que significa también un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o similares.

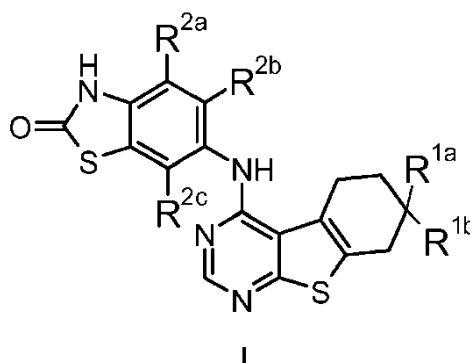
Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y en formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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

- 35 Adicionalmente, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, o polimorfos, posibles de los compuestos de la presente invención, bien como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

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



en la que:

- 5 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-R^8$, $-(CH_2)_r-NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)R^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)S(=O)_2R^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)N(H)R^3$;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-O$ -(alquilo C_1-C_6);
- o
- R^{1a} y R^{1b} juntos forman un átomo de oxígeno o un grupo -O-(alquileo C_2-C_6)-O-;
- 10 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$;
- 15 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6 -), $-(CH_2)_q-O$ -(cicloalquilo C_3-C_6 -), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q-O$ -arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q-O$ -heteroarilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -arilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ; o cuando 2 grupo R^8 grupos están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO* *NH(C(=O))NH*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- 20 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -;
- o
- 30 NR^3R^4 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, alquil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-NR^5R^4$ o $-(CH_2)_r-C(=O)NR^6R^7$;
- 35 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un cicloalquil C_3-C_6 ;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un cicloalquil C_3-C_6 ;
- R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o un cicloalquil C_3-C_6 ;
- 40 o

NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

R^8 representa halo-, azido-, hidroxilo-, oxo- ($\text{O}=\text{}$), ciano-, nitro-, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alquenoil $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, alquínil $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$, haloalquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, hidroxilo-alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ -alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ -alquil $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, $\text{R}^5\text{-O-}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^5$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{H})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^4$, $\text{R}^4\text{-S-}$, $\text{R}^4\text{-S}(=\text{O})\text{-}$, $\text{R}^4\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^4$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^5)\text{R}^4$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^4)\text{R}^5$ o $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^5)\text{R}^4$;

p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 1, 2 o 3;

10 r representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo seleccionado entre $-\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^3$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^3$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$.

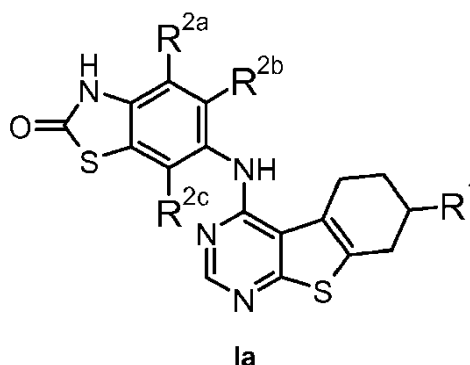
20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo seleccionado entre: $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^3$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo seleccionado entre: $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1a} representa un grupo $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia:



30 en la que:

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} son como se definen para la general fórmula I, mencionada anteriormente; y

R^1 representa un grupo seleccionado entre: $-\text{O-}$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^3$.

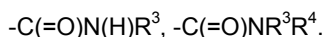
35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia, mencionados anteriormente, en la que R^1 representa un grupo seleccionado entre:

$-(\text{CH}_2)_r\text{-NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$, $(\text{CH}_2)_r\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^3$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**, mencionados anteriormente, en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre:



5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**, mencionados anteriormente, en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre:



En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2a} representa un átomo de hidrógeno.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxi-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno.

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2b} representa un grupo seleccionado entre halo-, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxi-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2b} representa un grupo seleccionado entre: alcoxi C₁-C₃-, halo-.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2b} representa un átomo de halógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R^{2c} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que cada uno de R^{2a} y R^{2c} representa un átomo de hidrógeno.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que cada uno de R^{2a} y R^{2c} representa un átomo de hidrógeno y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que cada uno de R^{2a} y R^{2c} representa un átomo de hidrógeno y R^{2b} representa un grupo alcoxi C₁-C₃-.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), -(CH₂)_q-O-(cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, -(CH₂)_q-O-(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O-(heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o grupos 4 R⁸.

40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁸.

45 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1** o **1a**, mencionados anteriormente, en la que R³ representa un grupo seleccionado entre:

50 alquil C₁-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-,
-(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros),
arilo, -(CH₂)_q-arilo,

-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros),
 -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-arilo,
 -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-heteroarilo,

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;
 o
 cuando 2 grupo R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente:

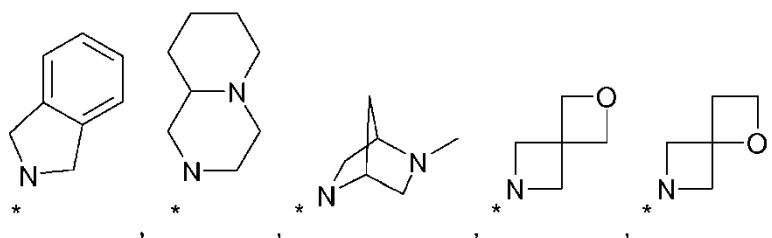
O(CH₂)_pO, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxi-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, ciano-, alquil C₁-C₆-, hidroxi-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-C₁C₆-alquil-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -NR⁵R⁴ o -(CH₂)_r-C(=O)NR⁶R⁷.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que NR³R⁴ juntos representan un grupo seleccionado entre:



en el que * representa el punto de unión al resto de la molécula.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁶ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁷ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en el que NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁸ representa halo-, azido-, hidroxil-, ciano-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, hidroxi-alquil C₁-C₆-, -C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)OR⁵, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o **la**, mencionados anteriormente, en la que R⁸ representa halo- o haloalquil C₁-C₆-.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o Ia, mencionados anteriormente, q representa un número entero de 1 o 2.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o Ia, mencionados anteriormente, q representa un número entero de 1.

5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, r representa un número entero de 0.

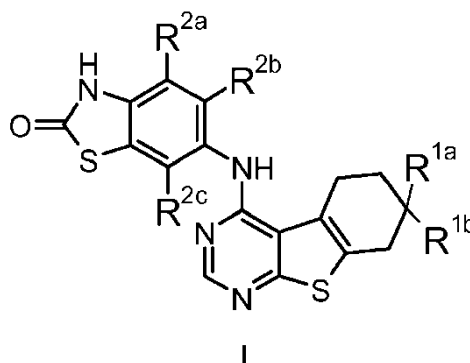
En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I o Ia, mencionados anteriormente, r representa un número entero de 1.

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

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

15 Algunos ejemplos de combinaciones se dan a continuación en el presente documento. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

20 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_q-R^8$, $-(CH_2)_r-NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)R^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)S(=O)2R^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)N(H)R^3$,

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-O$ -(alquilo C_1-C_6);

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3 ;

25 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

30 alquil C_1-C_6 , alquínil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q-O$ -(cicloalquilo C_3-C_6), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalquénilo de 4 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquénilo de 4 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalquénilo de 4 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q-O$ -arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q-O$ -heteroarilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -arilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 , o cuando 2 grupo R^8 están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente:

* $O(CH_2)_pO^*$, * $NH(C(=O))NH^*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

35 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_q$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 ;

o

5 NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -NR⁵R⁴ o -(CH₂)_r-C(=O)NR⁶R⁷;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o un cicloalquil C₃-C₆-;

10 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o un cicloalquil C₃-C₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o un cicloalquil C₃-C₆-;

o

NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

15 R⁸ representa halo-, azido-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)OR⁵, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁴)R⁵ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴;

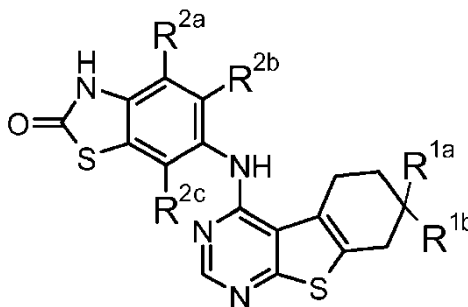
20 p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 1, 2 o 3;

r representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



25

I

en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C₁-C₆-, -(CH₂)_r-R⁸, -(CH₂)_r-NR³R⁴, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)R³, -(CH₂)_r-N(R⁴)S(=O)₂R³, -(CH₂)_r-C(=O)OR³, -(CH₂)_r-C(=O)NR³R⁴, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)OR³, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)N(H)R³,

30 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_r-O-(alquilo C₁-C₆);

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-;

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;

35 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están

presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -;

5 o

NR^3R^4 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenoil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-N(R^4)C(=O)R^5$, $-NR^5R^4$ o $-(CH_2)_r-C(=O)NR^6R^7$;

10

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -;

15 R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -;

o

NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

20

R^8 representa halo-, azido-, hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, R^5-O -, $-C(=O)R^5$ -, $-C(=O)O-R^5$ -, $OC(=O)-R^5$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)OR^5$ -, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$ -, R^4-S -, $R^4-S(=O)$ -, $R^4-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)R^4$ -, $-S(=O)N(H)R^5$ -, $-S(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)S(=O)_2R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)_2R^4$ -, $-S(=O)_2N(H)R^5$ -, $-S(=O)_2NR^5R^4$ -, $-S(=O)(=NR^5)R^4$ -, $-S(=O)(=NR^4)R^5$ o $-N=S(=O)(R^5)R^4$;

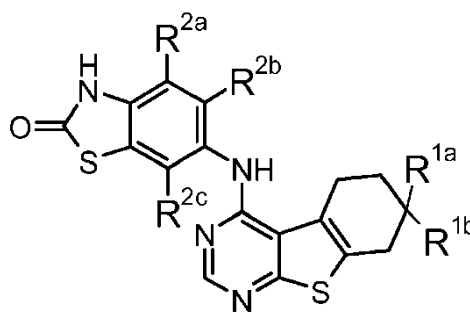
p representa un número entero de 1 o 2;

25 q representa un número entero de 1 o 2;

r representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



I

30 en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: $-O$ -alquilo C_1-C_6 -, $-(CH_2)_r-R^8$ -, $-(CH_2)_r-NR^3R^4$ -, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)R^3$ -, $-(CH_2)_r-N(R^4)S(=O)_2R^3$ -, $-(CH_2)_r-C(=O)OR^3$ -, $-(CH_2)_r-C(=O)NR^3R^4$ -, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)OR^3$ -, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)N(H)R^3$;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_r-O$ -(alquilo C_1-C_6);

35 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

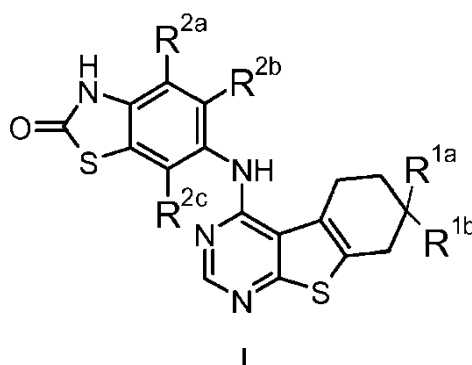
R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3 -;

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;

- R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alquil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸, o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_q-arilo, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-;
- o
- NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-C₁-C₆-atxoxi-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -NR⁵R⁴ o -(CH₂)_r-C(=O)NR⁶R⁷;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-;
- R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-;
- R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-;
- o
- NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R⁸ representa halo-, azido-, hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, -C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)OR⁵, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;
- p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1 o 2;
- r representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que:

- R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C₁-C₆-, -(CH₂)_r-R⁸, -(CH₂)_r-NR³R⁴, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)R³, -(CH₂)_r-N(R⁴)S(=O)₂R³, -(CH₂)_r-C(=O)OR³, -(CH₂)_r-C(=O)NR³R⁴, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)OR³, -(CH₂)_r-N(R⁴)C(=O)N(H)R³,
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_r-O-(alquilo C₁-C₆);
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-; preferentemente un grupo metoxi;

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alquil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-arilo, -(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH₂)_q-heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupo R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, (CH₂)_q-arilo, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-;

o

NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxi-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -NR⁵R⁴ o -(CH₂)_r-C(=O)NR⁶R⁷;

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

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-;

o

NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

R⁸ representa halo-, azido-, hidroxi-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, hidroxi-alquil C₁-C₆-, -C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)OR⁵, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;

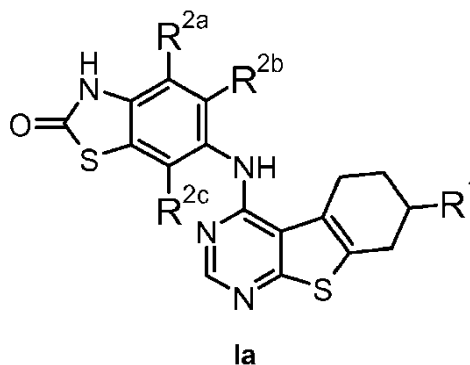
p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 1 o 2;

r representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia:



en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre: -C(=O)O-R³, -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;

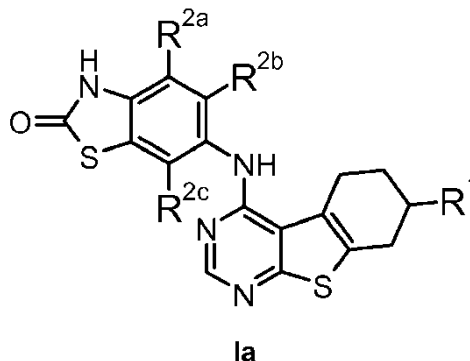
R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxi-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxi-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴;

- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ - (cicloalquilo C_3-C_6 -), $-(CH_2)_q-O$ - (cicloalquilo C_3-C_6 -), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ - (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ - (heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ - (heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q-O$ -arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q-O$ -heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ; o cuando 2 grupos R^8 están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO*$, $*NH(C(=O))NH*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- R^4 representa un grupo alquil C_1-C_6 ;
- o
- NR^3R^4 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 - o $-C(=O)NR^6R^7$;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 ;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 ;
- R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 ;
- o
- NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R^8 representa halo-, hidroxil-, oxo- ($O=$), ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, alqueno C_2-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, R^5-O -, $-C(=O)R^5$ -, $-C(=O)O-R^5$ -, $-OC(=O)-R^5$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$ -, R^4-S -, $R^4-S(=O)$ -, $R^4-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)R^4$ -, $-S(=O)N(H)R^5$ -, $-S(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)S(=O)_2R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)_2R^4$ -, $-S(=O)_2N(H)R^5$ -, $-S(=O)_2NR^5R^4$ -, $-S(=O)(=NR^5)R^4$ -, $-S(=O)(=NR^4)R^5$ o $-N=S(=O)(R^5)R^4$;
- p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1, 2 o 3;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



35 en la que:

R^1 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)O-R^3$ -, $-C(=O)N(H)R^3$ -, $-C(=O)NR^3R^4$;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1 -

C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴;

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;

5 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), -(CH₂)_q-O-(cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O-(heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO*, *NH(C(=O))NH*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆-;

15 o

NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷;

20

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

o

25 NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

R⁸ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁴)R⁵ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴;

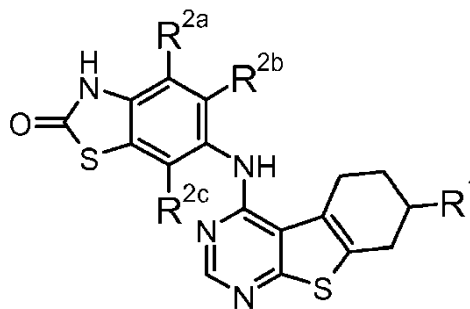
30

p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 1, 2 o 3;

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

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia:

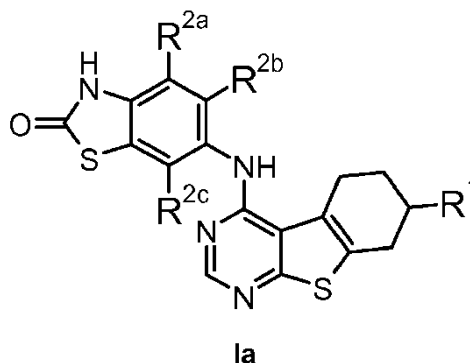


Ia

en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre -C(=O)O-R³, -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;

- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;
- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;
- 5 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), -(CH₂)_q-O-(cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), -(CH₂)_q-O- (heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO*, *NH(C(=O))NH*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- 10 R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆;
- 15 o
- NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷;
- 20 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- o
- 25 NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R⁸ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁴)R⁵ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴;
- 30 p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1, 2 o 3;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
- 35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



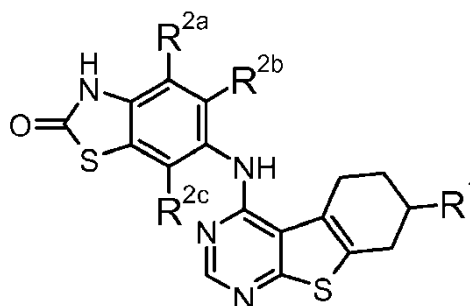
en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre -C(=O)O-R³, -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;

- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR^{5R4};
- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;
- 5 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), -(CH₂)_q-O-(cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q- (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO*, *NH(C(=O))NH*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- 10 R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆-;
- o
- 15 NR³R⁴ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- 20 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- o
- NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- 25 R⁸ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁴)R⁵ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴;
- 30 p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1, 2 o 3;

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

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



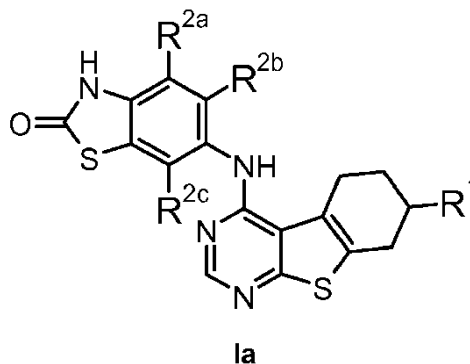
1a

35 en la que:

- R¹ representa un grupo seleccionado entre -C(=O)O-R³, -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$;
- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;
- 5 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ - (cicloalquilo C_3-C_6 -), $-(CH_2)_q-O$ - (cicloalquilo C_3-C_6 -), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ - (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q-O$ -arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q-O$ -heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos R^8 ; o cuando 2 grupos R^8 están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO*$, $*NH(C(=O))NH*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- R^4 representa un grupo alquil C_1-C_6 -;
- o
- 15 NR^3R^4 juntos representan un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquénil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 - o $-C(=O)NR^6R^7$;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;
- 20 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;
- o
- NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R^8 representa halo-, hidroxil-, oxo- ($O=$), ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, alquénil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, R^5-O -, $-C(=O)R^5$ -, $-C(=O)O-R^5$ -, $-OC(=O)-R^5$ -, $-N(H)C(=O)R^5$ -, $-N(R^4)C(=O)R^5$ -, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$ -, $-C(=O)N(H)R^5$ -, $-C(=O)NR^5R^4$ -, R^4-S -, $R^4-S(=O)$ -, $R^4-S(=O)_2$ -, $-N(H)S(=O)R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)R^4$ -, $-S(=O)N(H)R^5$ -, $-S(=O)NR^5R^4$ -, $-N(H)S(=O)_2R^4$ -, $-N(R^4)S(=O)_2R^4$ -, $-S(=O)_2N(H)R^5$ -, $-S(=O)_2NR^5R^4$ -, $-S(=O)(=NR^5)R^4$ -, $-S(=O)(=NR^4)R^5$ o $-N=S(=O)(R^5)R^4$;
- p representa un número entero de 1 o 2;
- 30 q representa un número entero de 1, 2 o 3;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



en la que:

- 35 R^1 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)O-R^3$ -, $-C(=O)N(H)R^3$ -, $-C(=O)NR^3R^4$;
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 -, haloalcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$ -, $-NR^5R^4$;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -,

alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-, hidroxil-, ciano-, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴;

5 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁸; o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO* *NH(C(=O))NH*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆-;

o

15 NR³R⁴ juntos representan un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

20 R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;

o

NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;

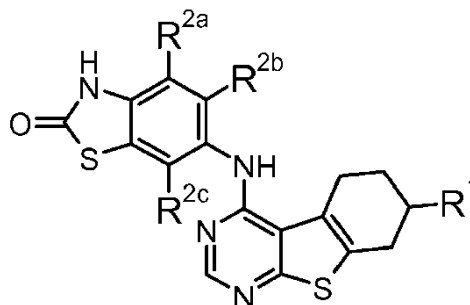
25 R⁸ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁴)R⁵ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴

p representa un número entero de 1 o 2;

30 q representa un número entero de 1, 2 o 3;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



1a

en la que:

35 R¹ representa un grupo seleccionado entre: -C(=O)O-R³, -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;

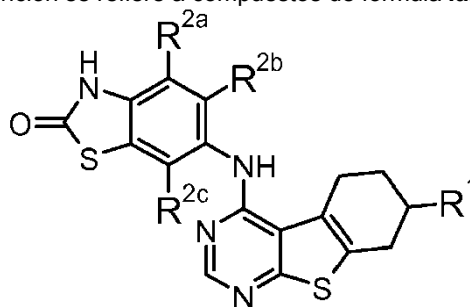
R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-; preferentemente un grupo metoxi;

- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;
- R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_q- (cicloalquilo C₃-C₆-), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, -(CH₂)_q-(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, -(CH₂)_q-arilo, -(CH₂)_q-O-arilo, heteroarilo, -(CH₂)_q-heteroarilo, -(CH₂)_q-O-heteroarilo estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁸, o cuando 2 grupos R⁸ están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R⁸ juntos forman un puente: *O(CH₂)_pO* *NH(C(=O))NH*, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
- R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆-;
- o
- NR³R⁴ juntos representan un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; que está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆- o -C(=O)NR⁶R⁷;
- R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- o
- NR⁶R⁷ juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
- R⁸ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-C₁-C₆-alcoxi-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)R⁵, -C(=O)O-R⁵, -OC(=O)-R⁵, -N(H)C(=O)R⁵, -N(R⁴)C(=O)R⁵, -N(H)C(=O)NR⁵R⁴, -N(R⁴)C(=O)NR⁵R⁴, -N(H)R⁵, -NR⁵R⁴, -C(=O)N(H)R⁵, -C(=O)NR⁵R⁴, R⁴-S-, R⁴-S(=O)-, R⁴-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁴, -N(R⁴)S(=O)R⁴, -S(=O)N(H)R⁵, -S(=O)NR⁵R⁴, -N(H)S(=O)₂R⁴, -N(R⁴)S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂N(H)R⁵, -S(=O)₂NR⁵R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴, -S(=O)(=NR⁵)R⁴ o -N=S(=O)(R⁵)R⁴;
- p representa un número entero de 1 o 2;
- q representa un número entero de 1, 2 o 3;

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula **1a**:



1a

30 en la que:

- R¹ representa un grupo seleccionado entre: -C(=O)N(H)R³, -C(=O)NR³R⁴;
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-; preferentemente un grupo;
- R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;
- R³ representa un grupo alquil a C₁-C₆-;
- R⁴ representa un grupo alquil C₁-C₆-;

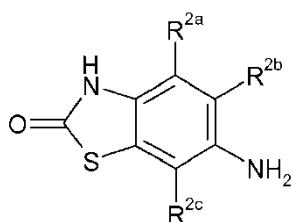
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Ha de entenderse que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general I, anterior.

5 Más particularmente aún, la presente invención abarca compuestos de fórmula general I que se desvelan en la sección Ejemplos del presente texto, a continuación.

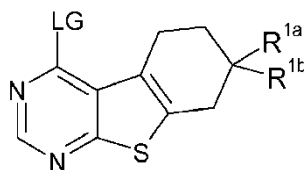
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas descritas en la Sección Experimental en el presente documento.

10 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general I, anterior, en cuyo procedimiento un compuesto intermedio de fórmula general II:



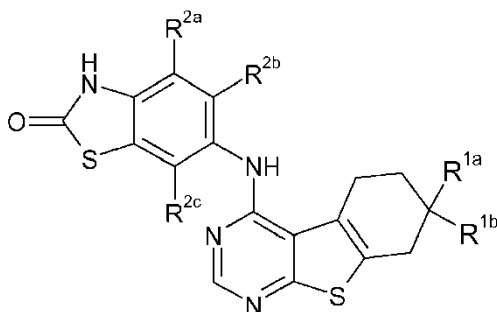
II

en la que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son como se define para los compuestos de fórmula general I, anterior, se permite reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general III:



III

15 en la que R^{1a} y R^{1b} son como se define para los compuestos de fórmula general I, anterior, y LG representa un grupo saliente (como se define en lo sucesivo en el presente documento), tal como por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general I:

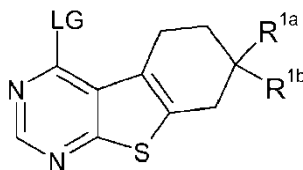


I

20 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son como se define para los compuestos de fórmula general I, anterior.

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como una especie estable con sus electrones de unión. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o iodo, metansulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi, nonafluorobutansulfoniloxi, (4-bromo-bencen)sulfoniloxi, (4-nitroben-
 25 cen)sulfoniloxi, (2-nitro-bencen)-sulfoniloxi, (4-isopropil-bencen)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-bencen)-sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-bencen)sulfoniloxi, (4-*ter*-butil-bencen)sulfoniloxi, bencensulfoniloxi y (4-metoxi-bencen)sulfoniloxi.

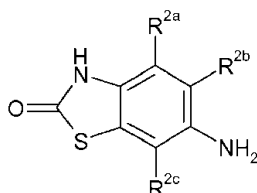
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general I, particularmente en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención abarca compuestos de fórmula general III:



III

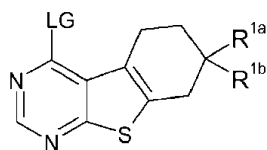
- 5 en la que R^{1a} y R^{1b} son como se definen para los compuestos de fórmula general I, mencionados anteriormente, y LG representa un grupo saliente, tal como por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi.

De acuerdo con aún otro aspecto, la presente invención abarca el uso de los compuestos intermedios de fórmula general II y/o III:



II

10



III

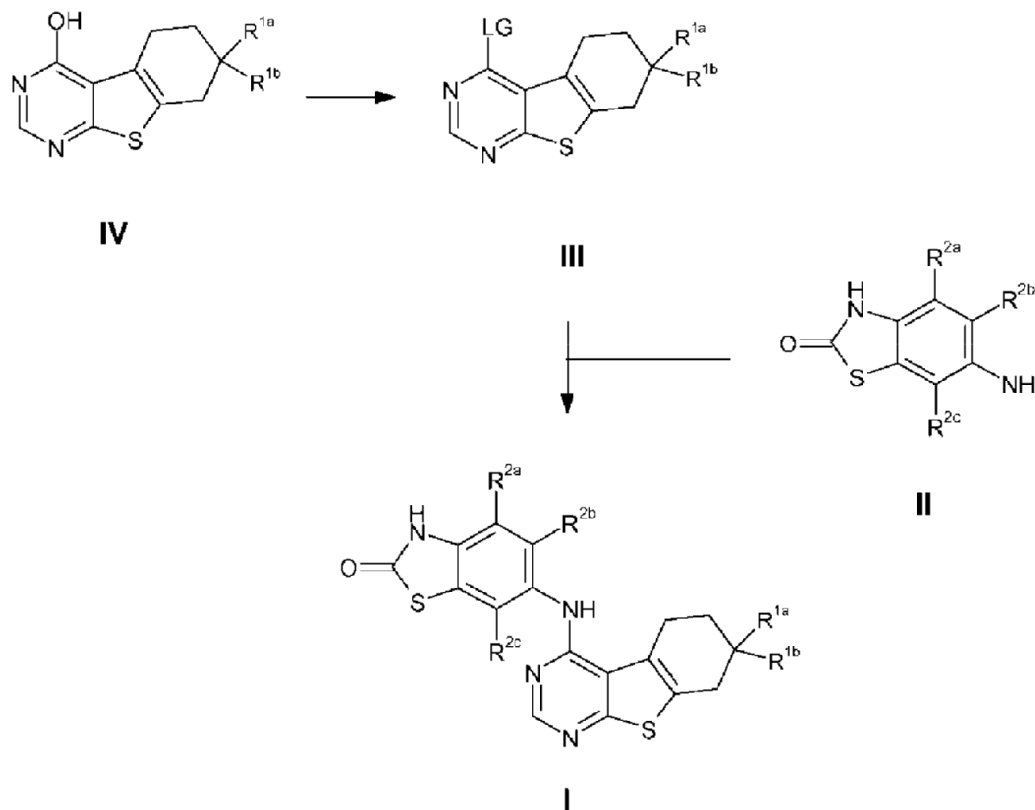
en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son es como se define para los compuestos de fórmula general (I), anterior, y LG representa un grupo saliente, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfoniloxi o nonafluorobutilsulfoniloxi;

- 15 para la preparación de un compuesto de fórmula general I como se ha definido anteriormente.

Síntesis de los compuestos de fórmula general I de la presente invención

Los compuestos de la fórmula general II, III y IV pueden sintetizarse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 1, en el que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son como se definen para los compuestos de fórmula general I, mencionados anteriormente y LG representa un grupo saliente.

Esquema 1



El Esquema 1 ejemplifica la ruta principal que permite variaciones en R^1 , R^1 , R^2 , R^{2b} o R^{2c} en diferentes etapas de la síntesis. Sin embargo, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con conocimiento general común para una persona experta en la materia de síntesis orgánica. Por lo tanto, no se pretende que el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema sea limitativo. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^1 , R^2 , R^{2b} o R^{2c} puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas.

Estas modificaciones pueden ser, tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la formación o la escisión de ésteres o carboxamidas, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por una persona experta en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión se conocen bien por una persona experta en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores. Además, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin realizar ningún tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo como una reacción en "un reactor", bien conocida por una persona experta en la materia.

Los compuestos de fórmula IV pueden estar disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos conocidos para una persona experta en la materia, por ejemplo aplicando los procedimientos descritos en el documento WO2005/010008.

Los compuestos de fórmula III en los que LG representa un grupo saliente como, por ejemplo, un átomo de halógeno como, por ejemplo, se obtienen un átomo de cloro o bromo a partir de compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar el alcohol con un agente de halogenación como, por ejemplo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo con o sin un disolvente inerte adicional como, por ejemplo, tolueno a temperaturas que van en el intervalo de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

Los compuestos de fórmula III en los que LG representa un grupo saliente como, por ejemplo, un alquilsulfonato como, por ejemplo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato o 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato o un arilsulfonato como, por ejemplo, bencenosulfonato o 4-metilbencenosulfonato se obtienen a partir de compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar el alcohol con un alquilsulfonato adecuado como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de trifluorometanosulfonilo o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo o haciendo reaccionar el alcohol con un arilsulfonato adecuado como, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en un disolvente inerte como, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno o

diclorometano opcionalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, trietilamina o piridina o N,N-dimetilpiridin-4-amina a temperaturas que van en el intervalo, por ejemplo, de -40 °C al punto de ebullición del disolvente.

5 Los compuestos de fórmula general III pueden hacerse reaccionar con aminas de fórmula II opcionalmente en presencia de ácido como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte como, por ejemplo, etanol o 1,4-dioxano a temperaturas que van en el intervalo de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, para dar compuestos de fórmula general I.

10 Los compuestos de fórmula general I también pueden construirse mediante reacciones de acoplamiento tipo Ullmann en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores basados en cobre como diacetato de cobre (II) o cloruro de cobre (I) en presencia de una base adecuada, como por ejemplo, carbonato de cesio partiendo de compuestos de fórmula general III. Opcionalmente, pueden añadirse ligandos como N,N-dimetilglicina o pirrolidin-2-ilfosfonato de fenilhidrógeno. La reacción puede realizarse a temperaturas que van en el intervalo de -40 °C al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

15 Los compuestos de fórmula II pueden estar disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por una persona experta en la materia, por ejemplo adaptando los procedimientos descritos en el documento WO2011/137046.

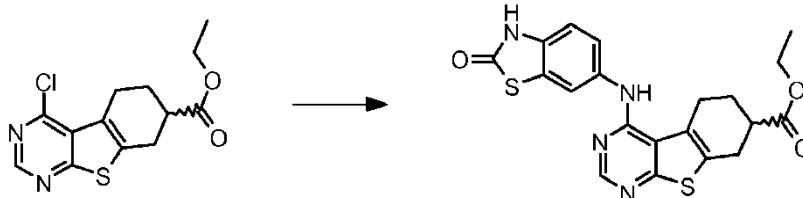
20 Además, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden convertirse a cualquier sal como se describen en el presente documento, por cualquier procedimiento que sea conocido por la persona experta en la materia. De forma análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, por cualquier método que sea conocido por la persona experta en la materia.

25 Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona experta en la materia y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, la purificación puede no ser necesaria. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden retirarse mediante agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos preempaquetados de gel de sílice, por ejemplo de Separtis, tal como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH2 junto con un sistema cromatográfico adecuado, tal como un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes, tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de arreglo de diodos y/o espectrómetro de masas por ionización por electronebulización en línea junto con una columna preempaquetada de fase inversa adecuada y eluyentes, tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos, tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo

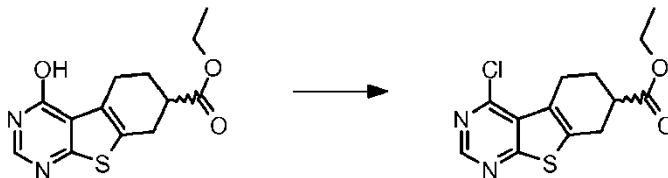


40 Se hizo reaccionar una mezcla que comprendía 1,00 g (3,37 mmol) de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 1a, 840 mg 6-amino-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona, 9,54 ml de etanol y 182 µl ácido clorhídrico (4 M en dioxano) a 100 °C durante 5 horas. El precipitado se lavó con etanol y éter dietílico y se asimiló con ácido clorhídrico (1 M). Después de la filtración el sólido se lavó con agua, propan-2-ol, éter dietílico y se secó para dar 1,24 g (76 %) del compuesto del título en forma de clorhidrato.

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,18 (3H), 1,90 (1H), 2,17 (1H), 2,86-3,22 (5H), 4,09 (2H), 7,10 (1H), 7,40 (1H), 7,77 (1H), 8,36 (1H), 8,45 (1H), 11,91 (1H) ppm.

Ejemplo 1 a

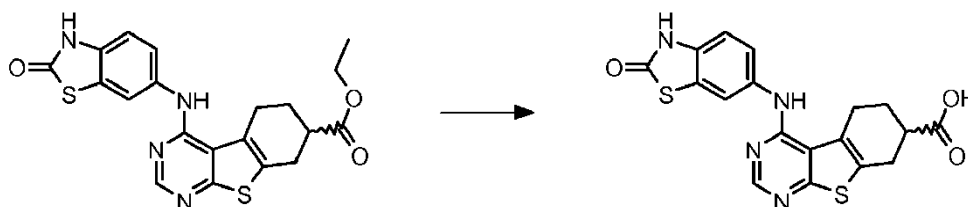
4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio



- 5 Una mezcla que comprendía 195 g (700,6 mmol) de 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo que se preparó de acuerdo con el documento WO2005/10008, 1,92 l de tolueno, 195 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 78,4 ml oxiclورو de fósforo se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió en una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Una filtración y la retirada del disolvente, el residuo se cristalizó en diisopropil éter para dar 120 g (58 %) del compuesto del título.
- 10

Ejemplo 2

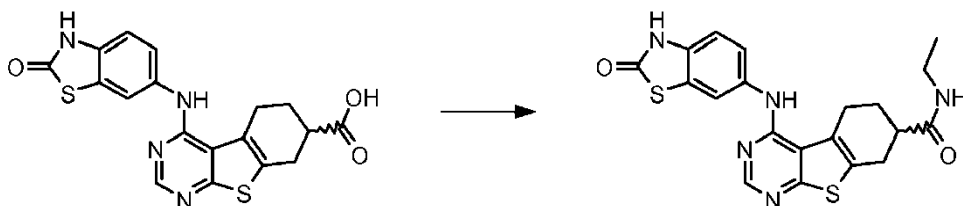
Ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico



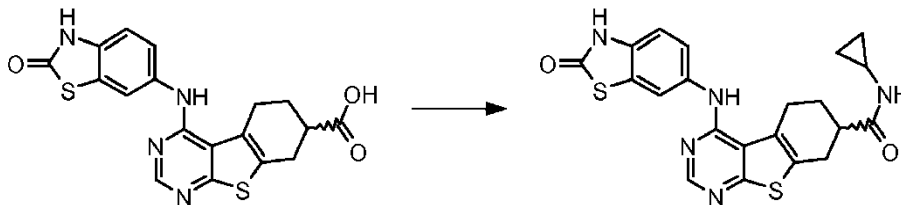
- 15 Una mezcla que comprendía 1,24 g (2,91 mmol) de 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato (RS)-etilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo 1, 17,4 ml de solución de hidróxido de litio (1 M en agua), 50,3 ml de tetrahidrofurano y 13,5 ml de metanol se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico y los disolventes se retiraron. El residuo se lavó con agua, propan-2-ol, éter dietílico y se secó para dar 1,21 g (96 %) del compuesto del título en forma de clorhidrato.
- 20 ¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,88 (1H), 2,16 (1H), 2,81 (1H), 2,91-3,24 (4H), 7,07 (1H), 7,42 (1H), 7,79 (1H), 8,15 (1H), 8,30 (1H), 11,81 (1H), 12,42 (1H) ppm.

Ejemplo 3

(RS)-N-Etil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

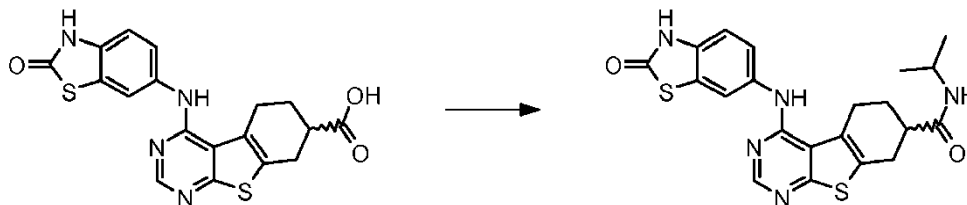


- 25 Una mezcla que comprendía 150 mg (376 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2, 4,2 ml de N,N-dimetilformamida, 565 μl de solución de etanamina (2 M en tetrahidrofurano), 224 μl de solución de 2,4,6-tróxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (50 % en acetato de etilo) y 197 μl de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, propan-2-ol y se secó para dar 94,9 mg (56 %) del compuesto del título.
- 30 ¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,01 (3H), 1,77 (1H), 2,04 (1H), 2,59 (1H), 2,89 (2H), 3,00-3,13 (3H), 3,20 (1H), 7,07 (1H), 7,41 (1H), 7,79 (1H), 7,94 (1H), 8,14 (1H), 8,30 (1H), 11,80 (1H) ppm.

Ejemplo 4**(RS)-N-Ciclopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

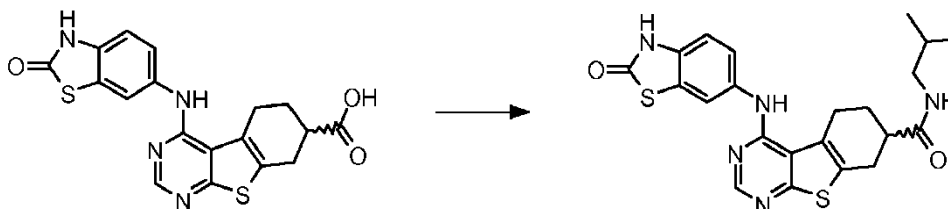
5 150 mg (376 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando ciclopropanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 126,7 mg (73 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,39 (2H), 0,59 (2H), 1,76 (1H), 2,02 (1H), 2,54 (1H), 2,63 (1H), 2,88 (2H), 3,05 (1H), 3,19 (1H), 7,06 (1H), 7,41 (1H), 7,78 (1H), 8,00 (1H), 8,13 (1H), 8,229 (1H), 11,82 (1H) ppm.

Ejemplo 5**(RS)-N-Isopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

15 150 mg (376 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando propan-2-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 65 mg (37 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,05 (6H), 1,76 (1H), 2,02 (1H), 2,57 (1H), 2,88 (2H), 3,05 (1H), 3,20 (1H), 3,84 (1H), 7,05 (1H), 7,38 (1H), 7,75 (1H), 7,80 (1H), 8,12 (1H), 8,29 (1H), 11,79 (1H) ppm.

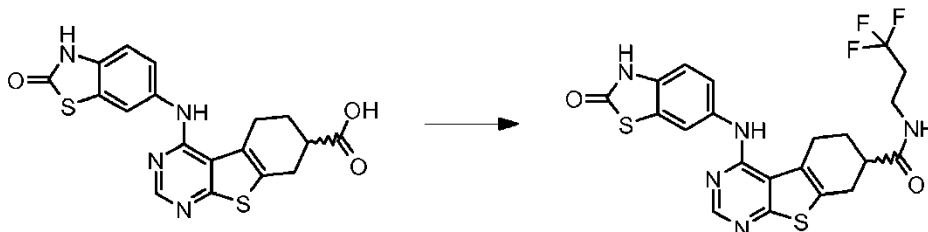
Ejemplo 6**(RS)-N-Isobutil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

25 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 2-metilpropan-1-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 50,7 mg (68 %) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,85 (6H), 1,65-1,90 (2H), 2,07 (1H), 2,67 (1H), 2,88-2,97 (4H), 3,04-3,23 (2H), 7,09 (1H), 7,43 (1H), 7,80 (1H), 7,97 (1H), 8,15 (1H), 8,32 (1H), 11,83 (1H) ppm.

Ejemplo 7

(RS)-4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

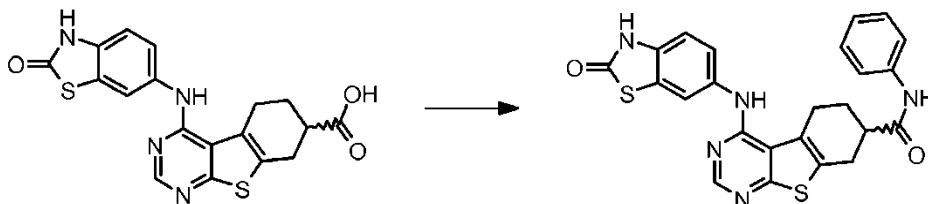


5 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 47,7 mg (59 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,80 (1H), 2,07 (1H), 2,44 (2H), 2,65 (1H), 2,93 (2H), 3,10 (1H), 3,23 (1H), 3,35 (2H), 7,09 (1H), 7,44 (1H), 7,81 (1H), 8,16 (1H), 8,24 (1H), 8,332 (1H), 11,78 (1 H) ppm.

Ejemplo 8

(RS)-4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

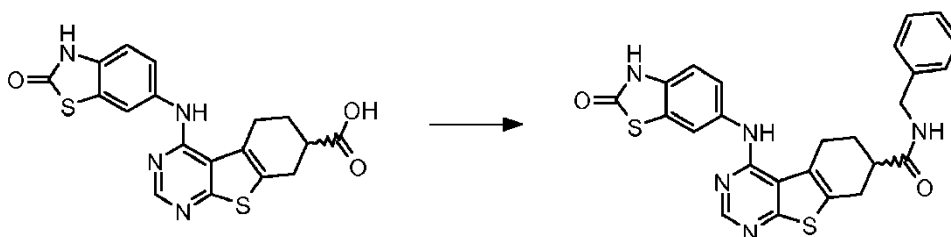


15 42 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando anilina para dar después del tratamiento y la purificación, 44,5 mg (57 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,91 (1H), 2,21 (1H), 2,92 (1H), 2,99-3,22 (3H), 3,28 (1H), 7,04 (1 H), 7,11 (1 H), 7,30 (2H), 7,46 (1 H), 7,65 (2H), 7,83 (1 H), 8,22 (1 H), 8,34 (1H), 10,15 (1H), 11,87 (1H) ppm.

Ejemplo 9

(RS)-N-Bencil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



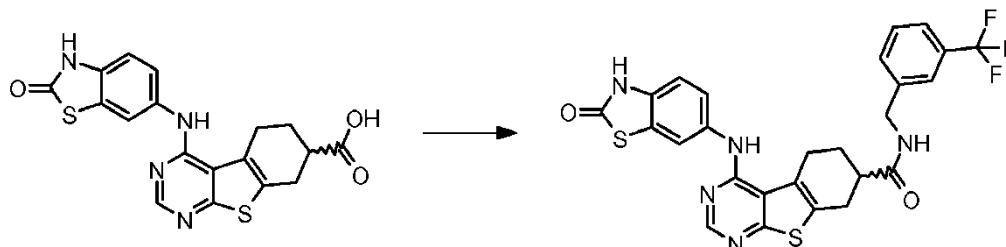
25 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 1-fenilmetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 53,3 mg (67 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,85 (1H), 2,12 (1H), 2,74 (1H), 2,98 (2H), 3,12 (1H), 3,23 (1H), 4,32 (2H), 7,09 (1H), 7,21-7,35 (5H), 7,43 (1H), 7,81 (1H), 8,16 (1H), 8,33 (1 H), 8,52 (1 H), 11,63 (1 H) ppm.

30

Ejemplo 10

(RS)-4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-[3-(trifluorometil)encil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

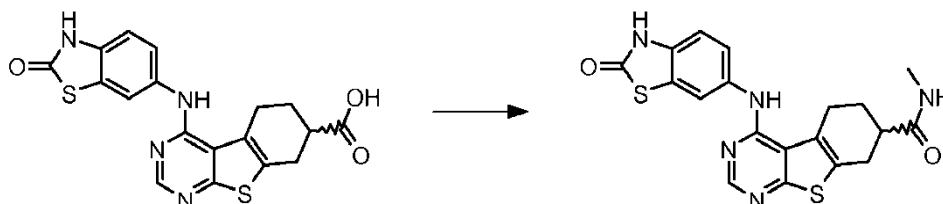


5 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 1-[3-(trifluorometil)fenil]metanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 54,5 mg (60 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,86 (1H), 2,12 (1H), 2,75 (1H), 2,99 (2H), 3,12 (1H), 3,23 (1H), 4,41 (2H), 7,09 (1 H), 7,44 (1 H), 7,54-7,64 (4H), 7,81 (1 H), 8,16 (1 H), 8,33 (1 H), 8,64 (1H), 11,66 (1 H) ppm.

Ejemplo 11

(RS)-N-Metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

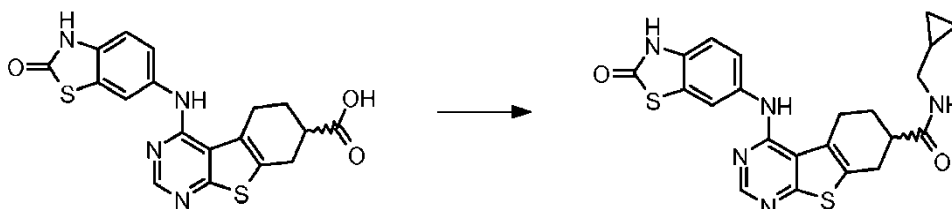


15 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2, se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando metanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 57,1 mg (85 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,78 (1 H), 2,03 (1 H), 2,58 (3H), 2,62 (2H), 2,89 (1 H), 3,08 (1H), 3,19 (1H), 7,04 (1H), 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,97 (1H), 8,13 (1H), 8,28 (1H) ppm.

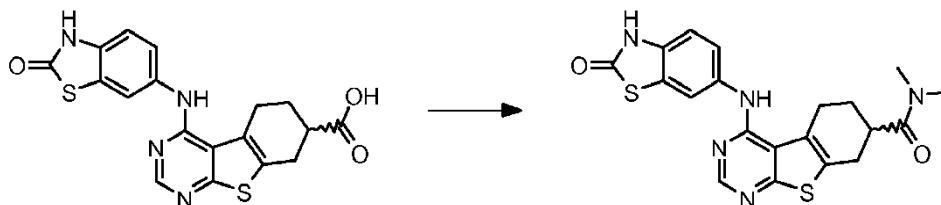
Ejemplo 12

(RS)-N-(Ciclopropilmetil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

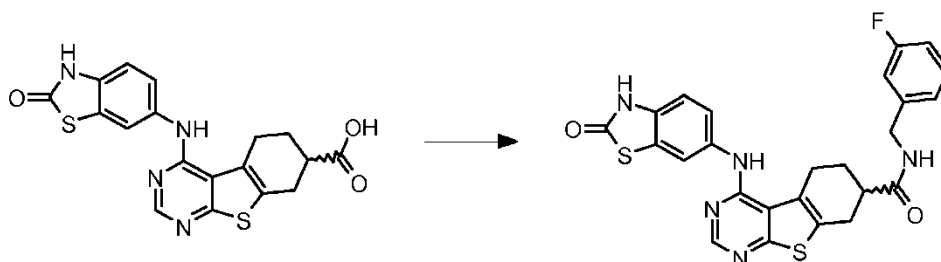


25 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2 se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 1-ciclopropilmetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 41,9 mg (57 %) del compuesto del título.

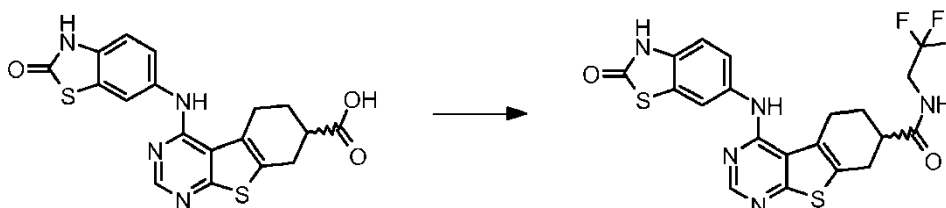
30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,13 (2H), 0,38 (2H), 0,88 (1 H), 1,77 (1 H), 2,04 (1 H), 2,63 (1H), 2,85-3,22 (6H), 7,05 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (1H), 8,06 (1H), 8,13 (1H), 8,29 (1 H), 11,84 (1 H) ppm.

Ejemplo 13**(RS)-N,N-Dimetil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

- 5 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2, se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando N-metilmetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 24,0 mg (34 %) del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,72 (1H), 2,02 (1H), 2,84 (3H), 2,88 (2H), 3,05 (3H), 3,08-3,22 (3H), 7,06 (1H), 7,41 (1H), 7,79 (1H), 8,14 (1H), 8,30 (1H), 11,83 (1H) ppm.

Ejemplo 14**(RS)-N-(3-Fluorobencil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

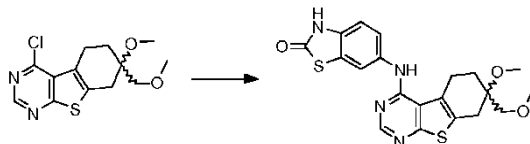
- 15 62 mg (156 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2, se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 1-(3-fluorofenil)metanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 15,5 mg (20 %) del compuesto del título.
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,84 (1H), 2,10 (1H), 2,68-2,81 (2H), 2,96 (2H), 3,10 (1H), 3,23 (1H), 4,31 (2H), 7,01-7,10 (4H), 7,34 (1H), 7,42 (1H), 7,80 (1H), 8,15 (1H), 8,30 (1 H), 8,55 (1 H) ppm.

Ejemplo 15**(RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

- 25 62 mg (151 μmol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo 2, se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 2,2,2-trifluoroetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 61,2 mg (81 %) del compuesto del título.
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,80 (1H), 2,07 (1H), 2,75 (1H), 2,86-2,98 (2H), 3,04-3,21 (2H), 3,92 (2H), 7,07 (1H), 7,40 (1H), 7,77 (1H), 8,16 (1H), 8,30 (1H), 8,70 (1H), 11,78 (1H) ppm.

Ejemplo 16:

(RS)-6-[[7-Metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

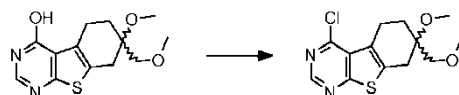


- 5 41 mg (234 μ mol) (RS)-4-cloro-7-metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 16a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, para dar después del tratamiento y la purificación, 19,2 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,78 (1H), 2,01 (1H), 2,82 (1H), 2,90 (1H), 3,06 (2H), 3,16 (3H), 3,28 (3H), 3,41-3,48 (2H), 7,07 (1 H), 7,43 (1H), 7,80 (1 H), 8,28 (1 H) ppm.

10 **Ejemplo 16a:**

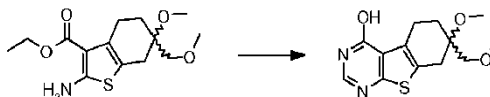
(RS)-4-Cloro-7-metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina



- 15 16,8 g (59,9 mmol) (RS)-7-metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 16b) se transformaron de manera análoga al ejemplo intermedio 1 a, para dar después del tratamiento y la purificación, 15,5 mg (87 %) del compuesto del título.

Ejemplo 16b:

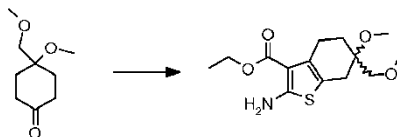
(RS)-7-Metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol



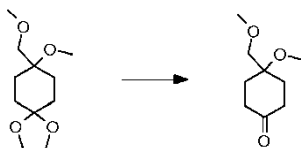
- 20 Una mezcla que comprendía 21,46 g (71,7 mmol) de 2-amino-6-metoxi-6-(metoximetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 16c), 114 ml de metanamida y 7,23 g de formiato amónico se agitó a 150 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó para dar 16,95 g (84 %) del compuesto del título.

Ejemplo 16c:

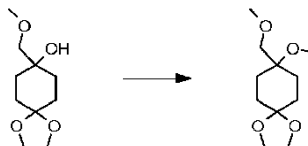
- 25 **2-Amino-6-metoxi-6-(metoximetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de (RS)-etilo**



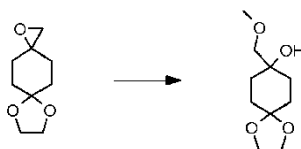
- 30 Una mezcla que comprendía 30 g (174 mmol) 4-metoxi-4-(metoximetil)ciclohexanona (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 16d), 18,6 ml de cianoacetato de etilo, 5,59 g de azufre, 15,2 ml de morfolina y 375 ml de etanol se agitó a 23 °C durante una noche. Después de la filtración, el disolvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el producto en bruto se asimiló con diisopropil éter a 40 °C se filtró y se secó para dar 21,7 g (42 %) del compuesto del título.

Ejemplo 16d:**4-Metoxi-4-(metoximetil)ciclohexanona**

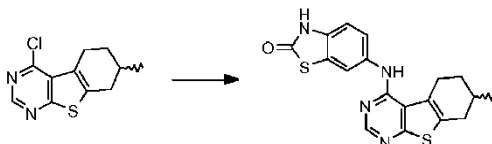
5 Una mezcla que comprendía 217 g (1,00 mol) 8-metoxi-8-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 16e), 1,7 l de acetona, 0,86 l de agua y 30,5 g de hidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico se agitó a 23 °C durante una noche. La acetona se retiró, se añadieron 0,5 l de hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado seguido de 0,4 l de salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la retirada del disolvente, se obtuvieron 180 g (máx. 100 %) del compuesto del título que se usaron sin purificación adicional.

Ejemplo 16e:**8-Metoxi-8-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano**

15 A una mezcla de 82,27 g hidruro de sódico (80 %) en 2,1 l tetrahidrofurano se añadió lentamente la solución of 208 g (1,03 mol) 8-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 16f) en 1 l de tetrahidrofurano en enfriamiento. Después de 0,5 horas a 23 °C se añadieron 143 ml de yodometano y la mezcla se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la retirada del disolvente, se obtuvieron 227,5 g (max. 100 %) del compuesto del título que se usaron sin purificación adicional.

Ejemplo 16f:**8-(Metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol**

25 A una solución de 196 g (1,15 mol) 1,7,10-trioxadispiro[2,2,4,2]dodecano (preparado de acuerdo con Synthetic Communications, 2003 , vol. 33, n.º 12, p. 2135 - 2144) en 2 l de metanol, se le añadieron 2 l de metanolato sódico (25 % en metanol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró, se añadió acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la retirada del disolvente, se obtuvieron 272 g (max. 100 %) del compuesto del título que se usaron sin purificación adicional.

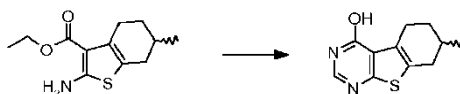
Ejemplo 17:**(RS)-6-[(7-Metil-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

30 111 mg (637 µmol) de (RS)-4-cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 17a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, para dar después del tratamiento y la purificación, 96,3 mg (39 %) del compuesto del título.

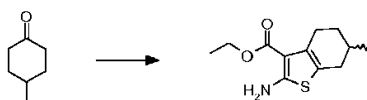
35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 1,05 (3H), 1,44 (1 H), 1,91 (2H), 2,38 (1 H), 2,87 (1 H), 3,01-3,22 (2H), 7,06 (1 H), 7,42 (1 H), 7,81 (1 H), 8,10 (1 H), 8,29 (1 H), 11,81 (1 H) ppm.

Ejemplo 17a:**(RS)-4-Cloro-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina**

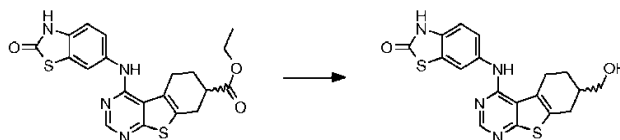
5 2,04 g (8,70 mmol) de (RS)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 17b) se transformaron de manera análoga al ejemplo intermedio 1 a, para dar después del tratamiento y la purificación, 1,70 g (78 %) del compuesto del título.

Ejemplo 17b:**(RS)-7-Metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol**

10 3,19 g (13,0 mmol) de 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotieno-3-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 17c) se transformaron de manera análoga al ejemplo intermedio 16b, para dar después del tratamiento y la purificación, 2,71 g (90 %) del compuesto del título.

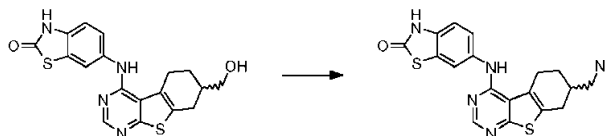
Ejemplo 17c:**2-Amino-6-metil-4, 5,6,7-tetrahidro-1-benzotieno-3-carboxilato de (RS)-etilo**

15 5,0 g (43,68 mmol) de 4-metilciclohexanona (n.º de registro CAS: 589-92-4) se transformaron de manera análoga al ejemplo intermedio 16c, para dar después del tratamiento y la purificación, 5,78 g (54 %) del compuesto del título.

Ejemplo 18:**(RS)-6-[[7-(Hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

20 Una mezcla que comprendía 4,42 g (10,36 mmol) de 4-[[2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il]amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 1) 350 ml de tetrahidrofurano y 62,1 ml de hidruro(diisobutil)aluminio (1 M en tetrahidrofurano) se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadieron cuidadosamente 40 ml de cloruro de amonio saturado y la agitación se continuó durante 0,5 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. El producto se cristalizó a partir del el filtrado y se lavó con agua y una mezcla de diclorometano y metanol para dar 3,13 g (79 %) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 1,47 (1 H), 1,85-2,04 (2H), 2,51 (1 H), 2,86 (1 H), 3,05 (1 H), 3,17 (1H), 3,42 (2H), 4,63 (1H), 7,07 (1H), 7,43 (1H), 7,81 (1H), 8,10 (1H), 8,29 (1H), 11,74 (1H) ppm.

Ejemplo 19:**(RS)-6-[[7-(Azidometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

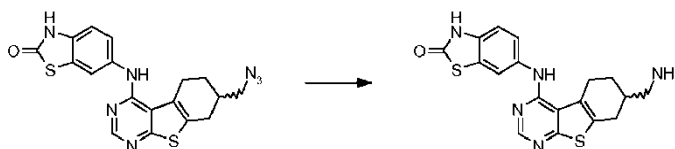
35 Una mezcla que comprendía 3,05 g (7,93 mmol) (RS)-6-[[7-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparado de acuerdo con el ejemplo 18), 140 ml de tetrahidrofurano, 2,91 ml de fosforazidato de difenilo y 1,66 ml de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina se calentó en un tubo a presión a 100 °C durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo,

las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la filtración y la retirada de los disolventes, el residuo se purificó por cristalización a partir de etanol para dar 2,01 g (62 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,55 (1 H), 1,95-2,13 (2H), 2,56 (1 H), 2,92 (1 H), 3,07 (1 H), 3,20 (1 H), 3,46 (2H), 7,07 (1 H), 7,42 (1 H), 7,80 (1 H), 8,12 (1 H), 8,30 (1 H), 11,69 (1 H) ppm.

Ejemplo 20:

(RS)-6-[[7-(Aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

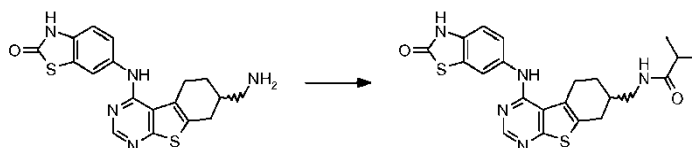


Una mezcla que comprendía 1,78 g (4,35 mmol) de (RS)-6-[[7-(azidometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 19), 70 ml de tetrahidrofurano y 2,54 g de trifenilfosfina se agitó a 23 °C durante 2 horas, se añadieron 9,3 ml de amoníaco acuoso (25 %) y la agitación se continuó durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía para dar 1,04 g (59 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,45 (1 H), 1,83 (1 H), 2,01 (1 H), 2,51 (1 H), 2,64 (2H), 2,91 (1H), 3,03 (1H), 3,17 (1H), 7,03 (1H), 7,35 (1H), 7,73 (1H), 8,06 (1H), 8,28 (1H) ppm.

Ejemplo 21:

(RS)-2-Metil-N-((4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)propanamida

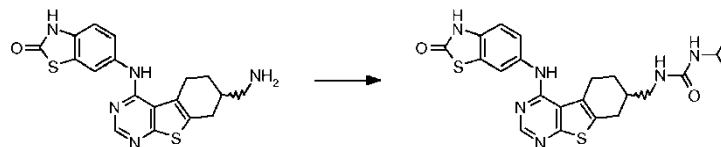


Una mezcla que comprendía 50 mg (130 μmol) (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparado de acuerdo con el ejemplo 20), 5 ml de N,N-dimetilformamida, 13,7 μl de cloruro de 2-metilpropanoilo y 18,2 ml de N,N-dietiletanamina se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió agua y los disolventes se retiraron. El residuo se purificó por cromatografía para dar 16 mg (26 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,99 (6H), 1,46 (1H), 1,96-2,03 (2H), 2,37 (1H), 2,47 (1H), 2,85 (1H), 3,02-3,21 (4H), 7,06 (1H), 7,42 (1H), 7,78-7,85 (2H), 8,09 (1H), 8,30 (1H), 11,74 (1H) ppm.

Ejemplo 22:

(RS)-1-((4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)-3-propan-2-ilurea

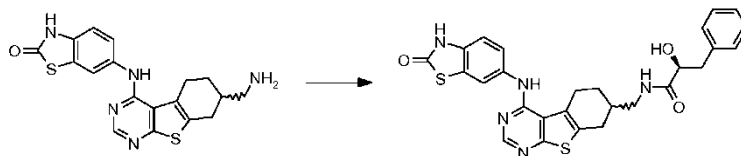


Una mezcla que comprendía 75 mg (196 μmol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparado de acuerdo con el ejemplo 20), 6 ml de N,N-dimetilformamida y 19,2 μl de 2-isocianatopropano se agitó a 23 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía para dar 54 mg (56 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,00 (6H), 1,45 (1H), 1,92 (2H), 2,46 (1H), 2,83 (1H), 2,99-3,12 (3H), 3,18 (1 H), 3,63 (1 H), 5,60 (1 H), 5,86 (1 H), 7,07 (1 H), 7,42 (1 H), 7,80 (1H), 8,09 (1H), 8,29 (1H), 11,72 (1H) ppm.

Ejemplo 23:

(2R)-2-Hidroxi-N-((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)-3-fenilpropanamida

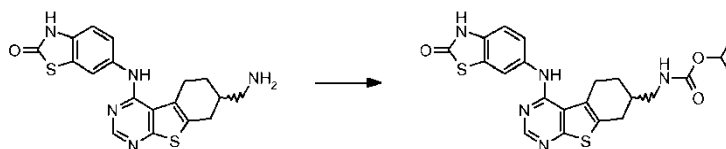


5 Una mezcla que comprendía 50 mg (130 μ mol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20), 4 ml de N,N-dimetilforamida, 17,5 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina, 21,7 mg de ácido (2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico y 54,5 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio se agitó a 23 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía para dar 32 mg (45 %)

10 del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,37 (1 H), 1,81-2,02 (2H), 2,33 (1 H), 2,58-2,81 (2H), 2,89-3,22 (5H), 4,09 (1H), 5,57 (1H), 7,07 (1H), 7,10-7,26 (5H), 7,42 (1H), 7,78-7,88 (2H), 8,10 (1H), 8,30 (1H), 11,80 (1H) ppm.

Ejemplo 24:

15 **({4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil}carbamato de (RS)-propan-2-ilo**

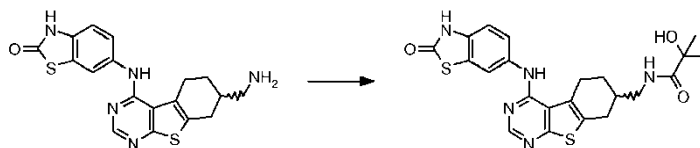


20 Una mezcla que comprendía 50 mg (130 μ mol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20), 5 ml de N,N-dimetilforamida, 130 μ l de carbonocloridato de isopropilo (1 M en tolueno) y 18,2 μ l de N,N-dietiletanamina se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió agua, los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía para dar 25 mg (40 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,14 (6H), 1,45 (1 H), 1,95 (2H), 2,47 (1 H), 2,85 (1 H), 2,98-3,10 (3H), 3,17 (1H), 4,73 (1H), 7,07 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (1H), 7,81 (1H), 8,09 (1 H), 8,30 (1 H), 11,80 (1 H) ppm.

Ejemplo 25:

25 **(RS)-2-Hidroxi-2-metil-N-((4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)propanamida**

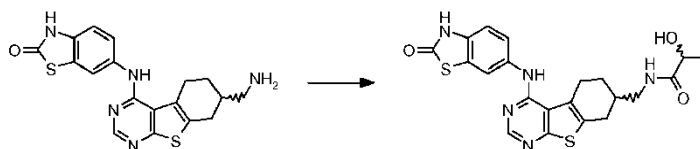


30 10 mg (130 μ mol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20) se transformaron de manera análoga al ejemplo 23, usando ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico para dar después del tratamiento y la purificación, 23,8 mg (38 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,23 (6H), 1,44 (1 H), 1,87-2,12 (2H), 2,83 (1 H), 2,91 (1 H), 2,98-3,22 (4H), 5,34 (1H), 7,06 (1H), 7,42 (1H), 7,76-7,86 (2H), 8,10 (1H), 8,29 (1 H), 11,79 (1 H) ppm.

Ejemplo 26:

35 **(2RS)-2-Hidroxi-N-((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)propanamida**

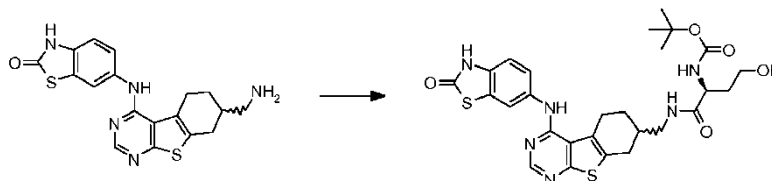


75 mg (196 μ mol) (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20) se transformaron de manera análoga al ejemplo 23, usando ácido (RS)-2-hidroxipropanoico para dar después del tratamiento y la purificación, 6,0 mg (6 %) del compuesto del título.

5 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,20 (3H), 1,46 (1 H), 1,87-2,09 (2H), 2,84 (1 H), 3,08 (1 H), 2,98-3,22 (4H), 3,96 (1H), 5,43 (1H), 7,07 (1H), 7,42 (1H), 7,81 (2H), 8,09 (1H), 8,29 (1H), 11,75 (1 H) ppm.

Ejemplo 27:

{(2R)-4-hidroxi-1-oxo-1-[[{(7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]amino]butan-2-il}carbamato de terc-butilo

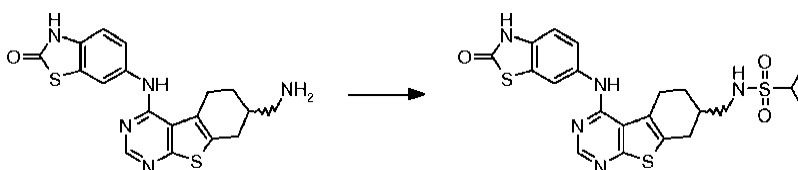


10 125 mg (326 μ mol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20) se transformaron de manera análoga al ejemplo 23, usando N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-homoserina para dar después del tratamiento y la purificación, 32,2 mg (16 %) del compuesto del título.

15 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,35 (9H), 1,47 (1 H), 1,64 (1 H), 1,73 (1 H), 1,96 (2H), 2,46 (1H), 2,85 (1H), 2,99-3,21 (5H), 3,39 (2H), 3,94 (1H), 4,48 (1H), 6,83 (1H), 7,04 (1H), 7,36 (1H), 7,75 (1H), 7,86 (1H), 8,07 (1H), 8,28 (1H) ppm.

Ejemplo 28:

(RS)-N-[[4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il]metil]propano-2-sulfonamida

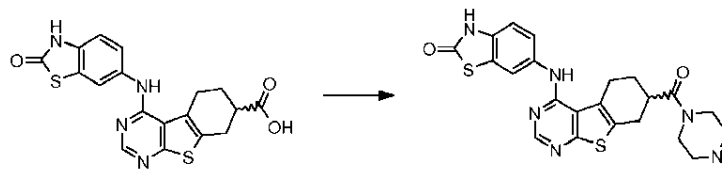


20 75 mg (196 μ mol) de (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 20), se transformaron de manera análoga al ejemplo 21, usando cloruro de propano-2-sulfonilo para dar después del tratamiento y la purificación, 5,7 mg (6 %) del compuesto del título.

25 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,21 (6H), 1,49 (1H), 1,92-2,09 (2H), 2,52 (1H), 2,92 (1H), 3,00 (2H), 3,09 (1H), 3,16 (2H), 7,07 (1H), 7,13 (1H), 7,42 (1H), 7,80 (1H), 8,10 (1 H), 8,30 (1 H), 11,05 (1 H) ppm.

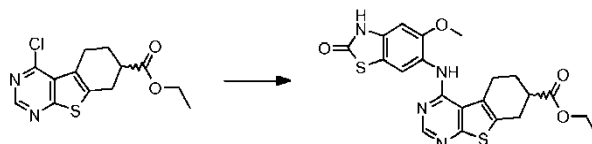
Ejemplo 29:

(RS)-6-[[7-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

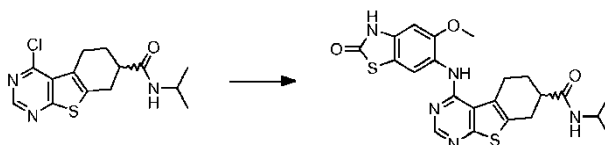


30 76,4 mg (192 μ mol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando 1-metilpiperazina para dar después del tratamiento y la purificación, 66,5 mg (69 %) del compuesto del título.

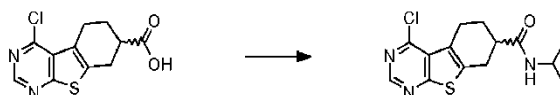
35 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,76 (1 H), 2,00 (1 H), 2,16 (3H), 2,24 (2H), 2,31 (2H), 2,85 (1H), 2,94 (1H), 3,08-3,21 (3H), 3,47 (2H), 3,52 (2H), 7,06 (1H), 7,42 (1H), 7,79 (1H), 8,12 (1H), 8,30 (1H), 11,67 (1H) ppm.

Ejemplo 30:**4-[(5-Metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo**

- 5 130 mg (438 μmol) de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 1a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 98,1 mg (47 %) del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,19 (3H), 1,92 (1 H), 2,26 (1 H), 2,85-3,16 (5H), 3,86 (3H), 4,10 (2H), 6,79 (1H), 8,01 (1H), 8,37 (1H), 8,44 (1H), 11,74 (1H) ppm.

Ejemplo 31:**(RS)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

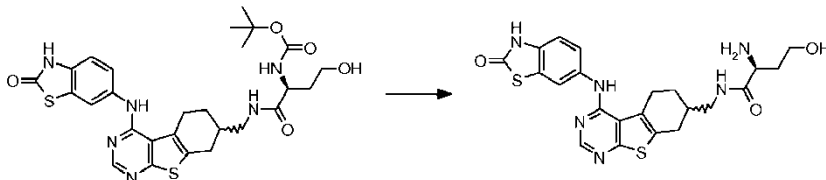
- 15 30 mg (97 μmol) de (RS)-4-cloro-N-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 31 a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 22 mg (46 %) del compuesto del título.
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,00-1,09 (6H), 1,81 (1 H), 2,11 (1 H), 2,60 (1 H), 2,89 (2H), 3,02 (1 H), 3,16 (1 H), 3,84 (1 H), 3,86 (3H), 6,79 (1 H), 7,79 (1 H), 8,02 (1 H), 8,37 (1H), 8,47 (1 H), 11,75 (1 H) ppm.

Ejemplo 31 a:**(RS)-4-Cloro-N-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida**

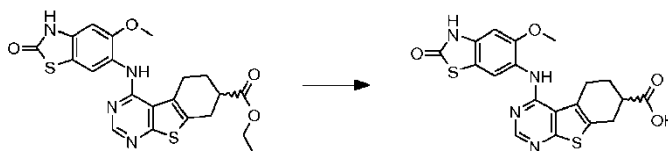
- 25 13,18 g (49,05 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando propan-2-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 11,39 g (71 %) del compuesto del título.

Ejemplo 31b:**Ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico**

- 30 5,0 g (16,85 mmol) de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 1a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 2, para dar después del tratamiento y la purificación, 4,45 g (88 %) del compuesto del título.

Ejemplo 32:**N-({4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-(RS)-il}metil)-L-homoserinamida**

- 5 Una mezcla que comprendía 32,5 mg (56 μ mol) de {(2R)-4-hidroxi-1-oxo-1-[[{(7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)amino]butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 27), 1,0 ml de 1,4-dioxano y 42,7 μ l de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió 1 ml de N,N-dietiletanamina, los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía para dar 6,3 mg (22 %) del compuesto del título.
- 10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,48 (2H), 1,73 (1H), 1,95 (2H), 2,47 (1H), 2,86 (1H), 2,98-3,29 (6H), 3,47 (2H), 7,05 (1H), 7,39 (1H), 7,78 (1H), 7,99 (1H), 8,09 (1H), 8,29 (1 H) ppm.

Ejemplo 33:**Ácido 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico**

- 15 85 mg (186 μ mol) 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) se transformaron de manera análoga al ejemplo 2, para dar después del tratamiento y la purificación, 72,2 mg (86 %) del compuesto del título. 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,91 (1H), 2,26 (1H), 2,82 (1H), 2,93 (1H), 3,03 (1H), 3,12 (2H), 3,86 (3H), 6,78 (1H), 8,01 (1H), 8,37 (1H), 8,44 (1H), 11,76 (1H), 12,43 (1H) ppm.
- 20

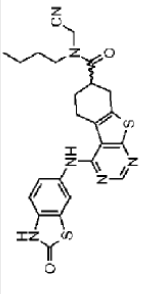
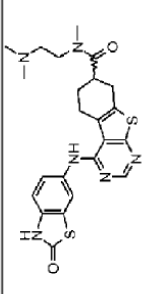
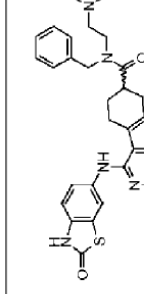
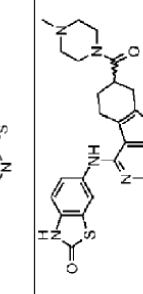
Ejemplos 34-84

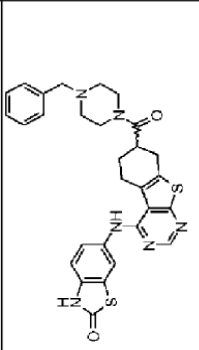
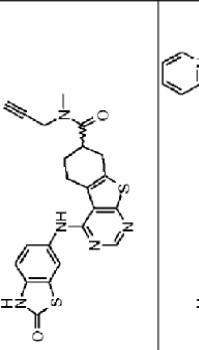
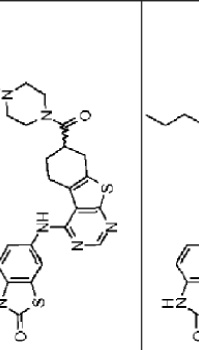
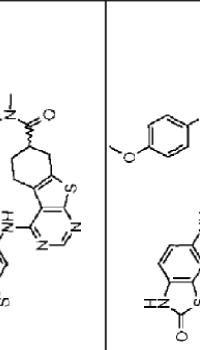
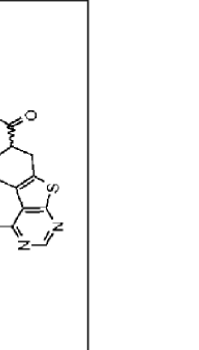
Los compuestos de ejemplos 34-84 enumerados en la Tabla 1 se prepararon y se purificó de manera análoga al ejemplo 3.

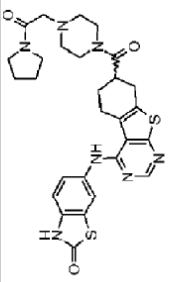
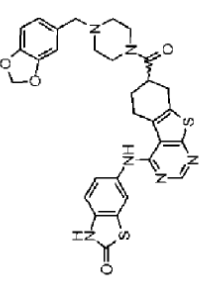
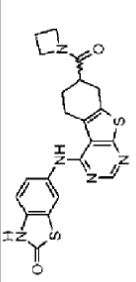
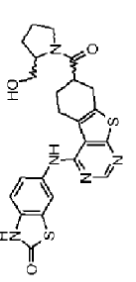
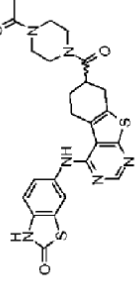
- 25 Los compuestos de los ejemplos 34-84 se analizaron de acuerdo con el equipamientos y condiciones dadas a continuación:

Instrumento EM: Waters ZQ;
 Instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity;
 Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50 mm x 2,1 mm, 1,7 μ m; Eluyente A: H₂O +0,1 % de vol. de ácido fórmico,
 Eluyente B: Acetonitrilo (Lichrosolv Merck);
 30 Gradiente: 0,0 min 99 % A - 1,6 min 1 % A - 1,8 min 1 % A - 1,81 min 99 % A - 2,0 min 99 % A;
 Temperatura del horno: 60 °C; Flujo: 0,800 ml/min;
 Detección UV PDA 210-400 nm

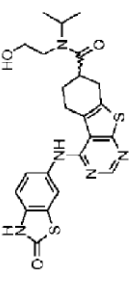
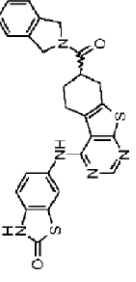
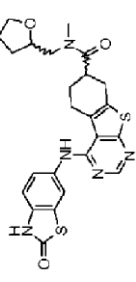
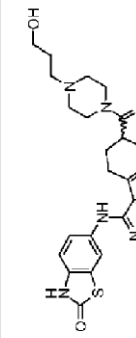
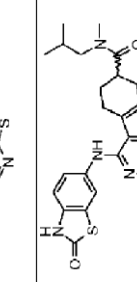
Tabla 1:

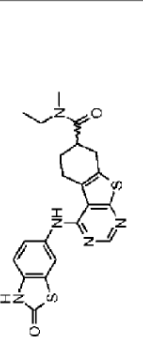
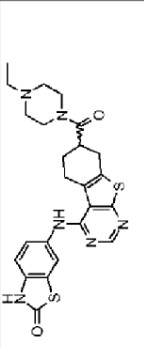
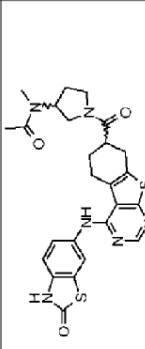
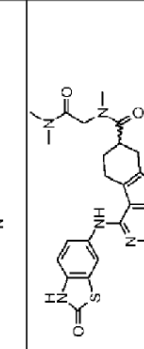
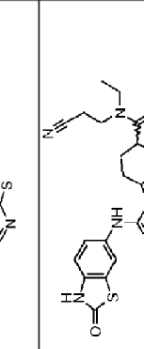
Encabezamiento de columna:				
A	B	C	D	E
34		(RS)-N-butil-N-(cianometil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,09	493
35		(RS)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,65	483
36		(RS)-N-bencil-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,78	559
37		(RS)-6-[(17-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,64	481

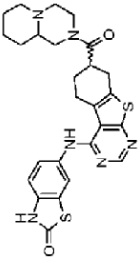
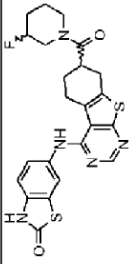
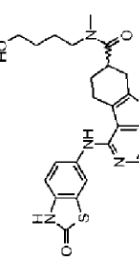
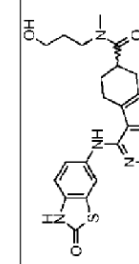
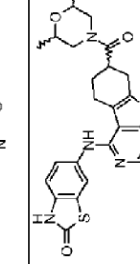
(continuación)		C		
A	B	C	D	E
38		6-({7-[(4-bencilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,74	557
39		(RS)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(prop-2-in-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,97	450
40		(RS)-6-[(7-[(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,76	544
41		(RS)-N-butil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,12	468
42		(RS)-N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,11	518

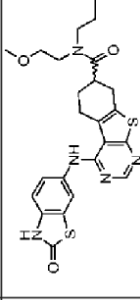
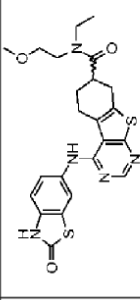
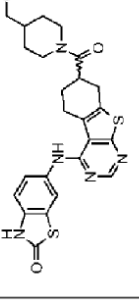
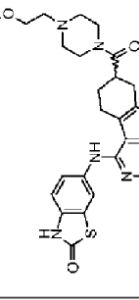
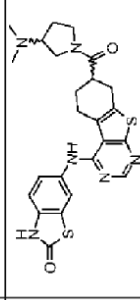
A	B	C	D	E
43		(RS)-6-[[7-[[4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,69	578
44		(RS)-6-[[7-[[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,75	601
45		(RS)-6-[[7-(azetidín-1-icarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,89	438
46		6-[[7(RS)-7-[[2(RS)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,87	482
47		(RS)-6-[[7-[[4-acetilpiperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,83	509

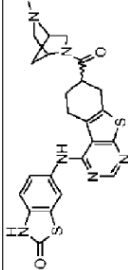
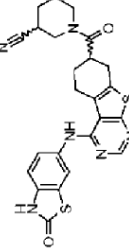
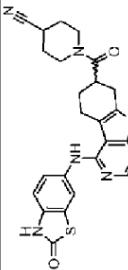
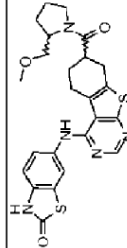
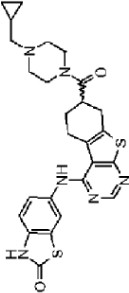
(continuación)		C		
A	B	D	E	
48		(RS)-N-(2-cianoetil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,88	465
49		(RS)-N-(cianometil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,9	451
50		(RS)-6-((7-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	1,14	480
51		6-(((7RS)-7-(((3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,79	468
52		(RS)-N,N-bis(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,98	514
53		6-(((7RS)-7-(((3RS)-3-hidroxi-piperidin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,85	482

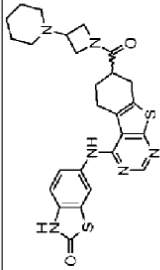
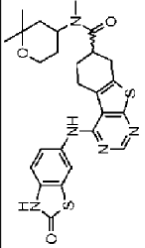
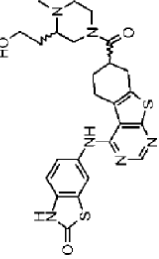
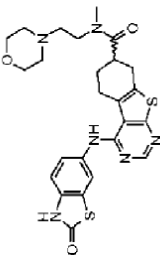
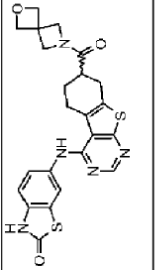
(continuación)		C		D	E
A	B				
54		(RS)-N-(2-hidroxiethyl)-N-isopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,7	484	
55		(RS)-6-[[7-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	1,11	500	
56		(7RS)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-[(2RS)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	0,98	496	
57		(RS)-6-[[7-[[4-(3-hidroxiopropil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,64	525	
58		(RS)-N-isobutil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,11	468	

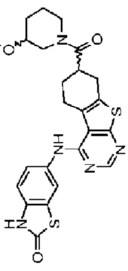
(continuación)		C		D	E
A	B				
59		(RS)-N-etil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida		0,96	440
60		(RS)-6-[(7-[(4-etilpiperazin-1-yl)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-yl)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona		0,65	495
61		N-metil-N-[(3RS)-1-((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-yl)carbonil]piperolidin-3-yl)acetamida		0,84	523
62		(RS)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida		0,84	497
63		(RS)-N-(2-cianoetil)-N-etil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-yl)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida		0,94	479

(continuación)		C		
A	B	D	E	
64		0,67	521	6-((7RS)-7-[(9aRS)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-icarbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona
65		0,99	484	6-((7RS)-7-[(3RS)-3-fluoropiperidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona
66		0,86	484	(RS)-N-(4-hidroxi-butil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida
67		0,83	470	(RS)-N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida
68		1,02	496	6-((7RS)-7-[(2RS,6RS)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

A	B	C	D	E
69		(RS)-N-(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,07	498
70		(RS)-N-etil-N-(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida	1,0	484
71		(RS)-6-[(7-[(4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,86	496
72		(RS)-6-[(7-[(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,66	525
73		6-[(7RS)-7-[(3RS)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,63	495

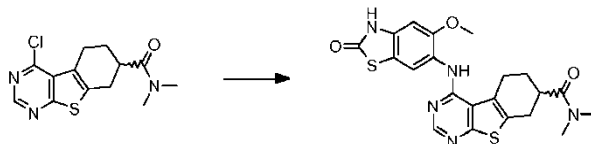
(continuación)		C		
A	B	D	E	
74		6-[[{(7RS)-7-[[{(1d)pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,63	493
75		(3RS)-1-((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil)piperidina-3-carbonitrilo	0,94	491
76		(RS)-1-((4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil)piperidina-4-carbonitrilo	0,93	491
77		6-[[{(7RS)-7-[[{(2RS)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	1,01	496
78		(RS)-6-[[7-[[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona	0,68	521

(continuación)		C		D	E
A	B				
79		(RS)-6-((7-((3-(piperidin-1-yl)azetidin-1-yl)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona		0,65	521
80		(RS)-N-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida		1,03	524
81		6-(((7RS)-7-(((3RS)-3-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona		0,64	525
82		(RS)-N-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxamida		0,66	525
83		(RS)-6-(((7-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona		0,83	480

A	B	C	D	E
84		6-[[[(7RS)-7-[[[(3RS)-3-metoxypiperidin-1-yl]carbonyl]-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino]-1,3-benzotiazol-2-(3H)-ona	0,99	496

Ejemplo 85:

(RS)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 5 30 mg (101 μ mol) de (RS)-4-cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 85a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 5,8 mg (12 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,78 (1H), 2,11 (1H), 2,80-3,22 (5H), 2,87 (3H), 3,10 (3H), 3,88 (3H), 6,78 (1 H), 8,02 (1 H), 8,39 (1 H), 8,48 (1 H), 11,80 (1 H) ppm.

Ejemplo 85a:

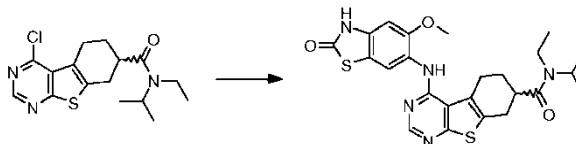
(RS)-4-cloro-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 15 2,00 g (7,44 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando N-metilmetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 1,68 g (76 %) del compuesto del título.

Ejemplo 86:

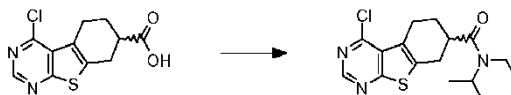
(RS)-N-Etil-N-isopropil-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 20 40 mg (118 μ mol) de (RS)-4-cloro-N-etil-N-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 86a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 10,9 mg (18 %) del compuesto del título.
- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,01-1,24 (9H), 1,85 (1 H), 2,07 (1 H), 2,82-3,07 (3H), 3,11-3,30 (4H), 3,89 (3H), 4,25+4,55 (1 H), 6,81 (1 H), 8,05 (1 H), 8,40 (1 H), 8,49 (1 H), 11,82 (1 H) ppm.

Ejemplo 86a:

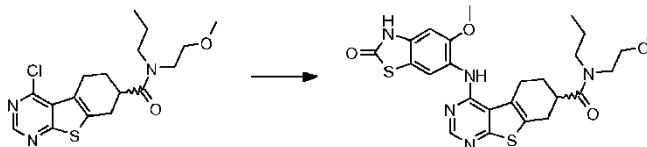
(RS)-4-Cloro-N-etil-N-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 30 500 mg (1,86 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando N-etilpropan-2-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 513 mg (82 %) del compuesto del título.

Ejemplo 87:

(RS)-N-(2-Metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

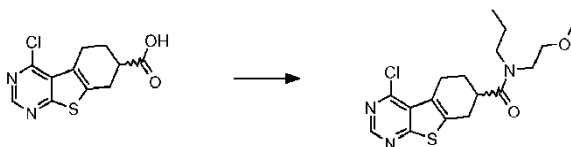


5 100 mg (272 μ mol) de (RS)-4-cloro-N-(2-metoxietil)-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 87a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 11,7 mg (8 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,84 (3H), 1,52 (2H), 1,83 (1 H), 2,07 (1 H), 2,52-3,61 (11 H), 3,25 (3H), 3,89 (3H), 6,81 (1 H), 8,05 (1 H), 8,40 (1 H), 8,50 (1 H), 11,80 (1 H) ppm.

Ejemplo 87a:

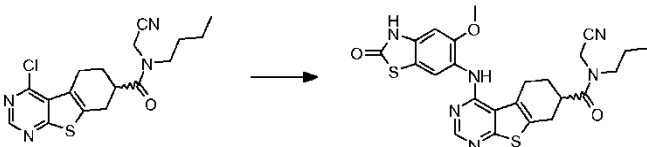
(RS)-4-Cloro-N-(2-metoxietil)-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



15 300 mg (1,16 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando N-(2-metoxietil)propan-1-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 293 mg (71 %) del compuesto del título.

Ejemplo 88:

(RS)-N-Butil-N-(cianometil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

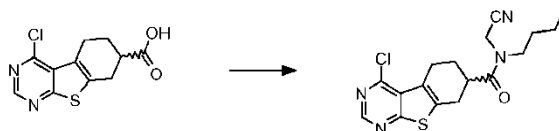


20 100 mg (276 μ mol) de (RS)-N-butil-4-cloro-N-(cianometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 88a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 15,9 mg (10 %) del compuesto del título.

25 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,91 (3H), 1,30 (2H), 1,46-1,67 (2H), 1,86 (1 H), 2,11 (1 H), 2,95 (2H), 3,12-3,26 (3H), 3,51 (2H), 3,89 (3H), 4,38 (2H), 6,80 (1 H), 8,04 (1 H), 8,40 (1 H), 8,47 (1 H), 11,80 (1 H) ppm.

Ejemplo 88a:

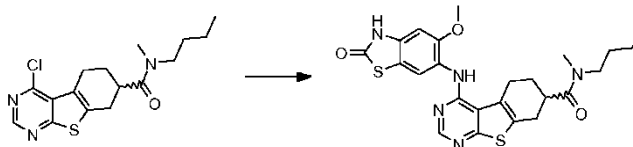
(RS)-N-Butil-4-cloro-N-(cianometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



30 300 mg (1,12 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando (butilamino)acetronitrilo para dar después del tratamiento y la purificación, 280 mg (69 %) del compuesto del título.

Ejemplo 89:

(RS)-N-Butil-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

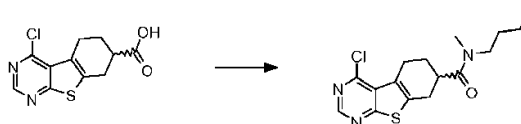


5 100 mg (296 μ mol) de (RS)-N-butil-4-cloro-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 89a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 8,8 mg (6 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,90 (3H), 1,26 (2H), 1,37-1,59 (2H), 1,81 (1 H), 2,09 (1 H), 2,81-3,45 (7H), 2,84+3,07 (3H), 3,89 (3H), 6,80 (1 H), 8,04 (1 H), 8,40 (1 H), 8,47+8,50 (1 H), 11,81 (1 H) ppm.

Ejemplo 89a:

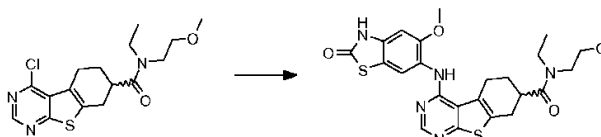
(RS)-N-Butil-4-cloro-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



15 300 mg (1,12 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3 usando N-metilbutan-1-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 249 mg (66 %) del compuesto del título.

Ejemplo 90:

(RS)-N-Etil-N-(2-metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

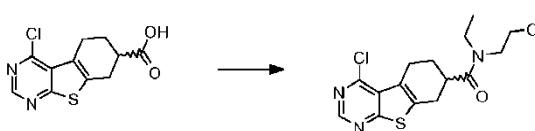


20 100 mg (283 μ mol) de (RS)-4-cloro-N-etil-N-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 90a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 11,0 mg (7 %) del compuesto del título.

25 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,03+1,14 (3H), 1,84 (1 H), 2,07 (1 H), 2,80-3,65 (11 H), 3,25+3,26 (3H), 3,89 (3H), 6,80 (1 H), 8,04 (1 H), 8,40 (1 H), 8,50 (1 H), 11,81 (1 H) ppm.

Ejemplo 90a:

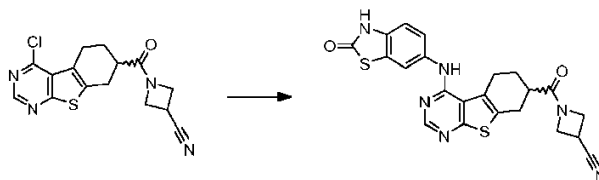
(RS)-4-Cloro-N-etil-N-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



30 300 mg (1,12 mol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando N-etil-2-metoxietanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 317 mg (80 %) del compuesto del título.

Ejemplo 91:

(RS)-1-([4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil]azetidín-3-carbonitrilo



- 5 34 mg (102 μ mol) de (RS)-1-([4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil]azetidín-3-carbonitrilo (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 91 a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, para dar después del tratamiento y la purificación, 25,6 mg (51 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,75 (1 H), 2,06 (1 H), 2,68-3,24 (5H), 3,81 (1 H), 4,04 (1 H), 4,17 (1H), 4,40-4,64 (2H), 7,09 (1H), 7,44 (1H), 7,82 (1H), 8,17 (1H), 8,32 (1H), 11,81(1H)ppm.

10 **Ejemplo 91 a:**

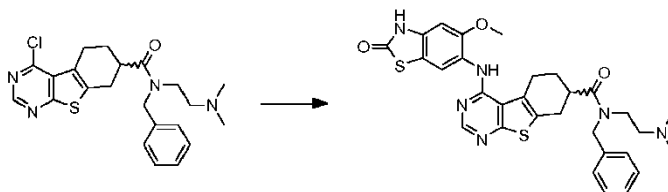
(RS)-1-([4-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil]azetidín-3-carbonitrilo



- 15 150 mg (558 μ mol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando azetidín-3-carbonitrilo para dar después del tratamiento y la purificación, 72 mg (39 %) del compuesto del título.

Ejemplo 92:

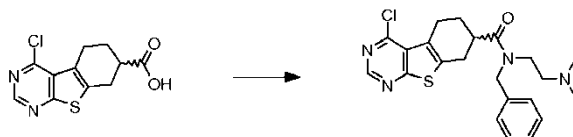
(RS)-N-Bencil-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 20 146 mg (340 μ mol) de (RS)-N-bencil-4-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 92a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 8,4 mg (4 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,76-2,03 (2H), 2,13 (6H), 2,17 (1 H), 2,29-2,43 (2H), 2,79-3,55 (5H), 3,87+3,89 (3H), 4,48-4,83 (2H), 6,79 (2H), 7,22-7,41 (5H), 7,96+8,03 (1 H), 8,37+8,40 (1 H), 8,48+8,51 (1 H), 11,77 (1 H) ppm.

Ejemplo 92a:

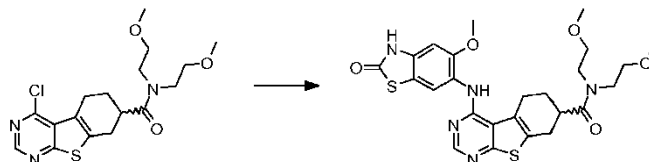
(RS)-N-Bencil-4-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



- 30 300 mg (1,12 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando N'-bencil-N,N-dimetiletano-1,2-diamina para dar después del tratamiento y la purificación, 152 mg (32 %) del compuesto del título.

Ejemplo 93:

(RS)-N,N-bis(2-metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida

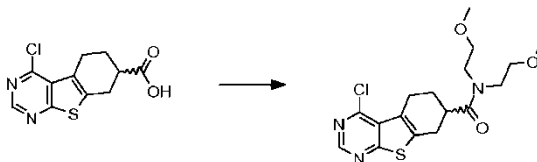


5 150 mg (391 μ mol) de (RS)-4-cloro-N,N-bis(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 93a) se transformaron de manera análoga al ejemplo 1, usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 27,1 mg (12 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,83 (1 H), 2,08 (1 H), 2,81-3,02 (2H), 3,05-3,22 (3H), 3,25 (3H), 3,26 (3H), 3,29-3,74 (9H), 3,89 (3H), 6,81 (1 H), 8,05 (1 H), 8,40 (1 H), 11,80 (1 H) ppm.

Ejemplo 92a:

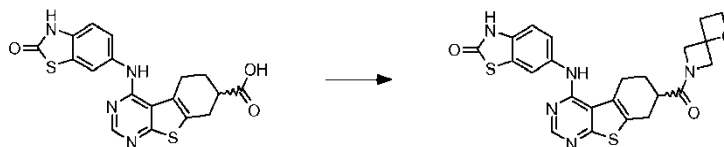
(RS)-4-cloro-N,N-bis(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida



15 300 mg (1,12 mmol) de ácido (RS)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 31b) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando 2-metoxi-N-(2-metoxietil)etanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 340 mg (79 %) del compuesto del título.

Ejemplo 94:

(RS)-6-[[7-(1-Oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]aminol-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



20 50 mg (125 μ mol) de ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) se transformaron de manera análoga al ejemplo 3, usando 1-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano etandioato (1:1) para dar después del tratamiento y la purificación, 31,7 mg (50 %) del compuesto del título.

25 1 H-RMN (DMSO-d6): δ = 1,74 (1H), 2,03 (1H), 2,74 (1H), 2,79-2,94 (4H), 3,06-3,17 (1 H), 3,23 (1 H), 3,95 (1 H), 4,13 (1 H), 4,29-4,53 (4H), 7,09 (1 H), 7,44 (1 H), 7,82 (1H), 8,16 (1H), 8,32 (1H), 11,83 (1H) ppm.

30 Además, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden convertirse a cualquier sal como se describe en el presente documento, por cualquier conocimiento que sea conocido por la persona experta en la materia. De forma análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, por cualquier procedimiento que sea conocido por la persona experta en la materia.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

35 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener el efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente en necesidad del mismo. Un paciente, para el propósito de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un humano, en necesidad del tratamiento para la afección o enfermedad particulares. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones coherentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de modo que los efectos secundarios que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del

ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular a tratar. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación unitaria convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y de liberación gradual, oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginalmente y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden comprender una cápsula que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden conformarse en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución del comprimido una vez administrado, tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes diversos otros materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con Shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados se ejemplifican por aquellos que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleaginosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes saborizantes y colorantes.

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

Ilustrativo de los aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos

apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención típicamente contendrán entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 25 % en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan, por ejemplo, monooleato de sorbitan y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoetanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la presente invención en forma de supositorios, para la administración rectal de la droga. Pueden prepararse estas composiciones mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto y, de este modo, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N.º 5023252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en el presente documento a modo de referencia). Tales parches se pueden construir para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

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

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EEUU N.º 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324349; y Nema, S. y col, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

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

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

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

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CClF₃);

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

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

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

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

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros en bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);

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

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);

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

saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilina);

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

agentes levigantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de

cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

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

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

10 disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

15 **bases para supositorios** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

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

20 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

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

anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

25 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada y almidón pregelificado);

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

30 **agentes de recubrimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y Shellac);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

35 **desintegradores para comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

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

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

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

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnuba y cera blanca);

45 **agentes aglutinantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

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

agentes para aumentar la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a oxietanol de heptadecaetileno, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

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

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

10 Polvo liofilizado para administración IV: Puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32- 327 mg/ml y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril, inyectable o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 - 0,4 mg/ml y después se administra ya sea como un bolo IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

15 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención
 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
 4 mg/ml de TWEEN 80
 9 mg/ml de cloruro sódico
 9 mg/ml de alcohol bencílico

20 Cápsulas de gelatina dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenas de cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

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

30 Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o retardar la absorción.

35 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de droga pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata sin necesidad de agua.

Terapias de combinación

40 En la presente invención el término "combinación" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

45 En la presente invención una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que están presentes el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo mezclados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

50 En la presente invención una combinación no fija o un "conjunto de partes" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia y se define como una combinación donde el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación donde el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes

separadamente. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes quimioterapéuticos o agente anti-cancerosos, por ejemplo agentes anti-hiperproliferativos u otros agentes para tratar otras indicaciones y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes que pueden indicarse incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

La frase "agentes anti-cancerosos (quimioterapéutico)", incluye pero no se limita a: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidoxicarbamida, semillas de I-¹²⁵, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-¹⁰³, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, tamsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrafosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-⁹⁰ microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

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

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

- (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolere bien en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,
- (4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,
- (5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,
- (6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

5 Procedimientos para sensibilizar células a la radiación

En una realización distinta de la presente invención, puede usarse un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la presente invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención.

De esta manera, se desvela un procedimiento para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

También se desvela un procedimiento para volver una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la presente invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la presente invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o mediante al menos un procedimiento, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN útiles en la presente invención incluyen pero no se limitan a agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un procedimiento que causa o induce daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, puede inhibirse una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la presente invención, se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la presente invención, se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la presente invención, se administra un compuesto de acuerdo con la presente invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

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

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención han demostrado sorprendentemente inhibir eficazmente la MKNK-1 y por ello pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o una supervivencia celular descontrolados, o una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MKNK-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de células pulmonares no microcíticas y microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y ginecológicos de otro tipo, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención abarca con un compuesto de fórmula general (I), descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se menciona anteriormente.

Otro aspecto particular de la presente invención es por lo tanto el uso de un compuesto de fórmula general I descrito anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

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

5 Las enfermedades a las que se hizo referencia en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o una supervivencia celular descontrolados, o una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MKNK-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de células pulmonares no microcíticas y microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamaros y ginecológicos de otro tipo, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

10 El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", según se usa en el presente documento, se considerará como significar preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal y que se asocia a la patología de dichas enfermedades, es responsable de la misma o da como resultado la patología. Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

15

20

Procedimiento para tratar trastornos de hiperproliferación

Se desvela un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen pero no se limitan a por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

25

30

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen pero no se limitan a carcinomas de las células pulmonares microcíticas y no microcíticas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

35

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a gliomas del tronco cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

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

40

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

45 Los cánceres oculares incluyen, en un sentido no taxativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

50

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

55 Los sarcomas incluyen pero no se limitan a sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, en un sentido no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

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

- 5 El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció a lo largo de todo el presente documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos por quinasas

- 10 También se desvelan procedimientos para el tratamiento de los trastornos asociados a una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrantes, incluyendo pero no limitado a ictus, fallo cardíaco, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma. Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades pueden tratarse con compuestos de la presente
15 invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

- La frase "actividad de quinasa aberrante" o "actividad tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, delecciones, sustituciones, adiciones, etc.
20

- También se desvelan procedimientos para inhibir una actividad quinasa, especialmente de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo y formas diaestereoisoméricas del mismo. La actividad quinasa puede inhibirse en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.
25

Procedimientos para tratar trastornos angiogénicos

- También se desvelan procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados a una angiogénesis excesiva y/o anormal.
30 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello y col. Nueva Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer y col. Lab. Invest. 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis in-stent, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a
35 una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.
40

Dosis y administración

- Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.
45
50

- La cantidad total de principio activo que se administrará varía en general en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe dosis de del fármaco durante un período
55

de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de principio activo y puede administrarse una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden evaluarse por los expertos en la materia, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento comprenden tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular se conocen bien por los expertos en la materia.

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

Ensayos biológicos

Los ejemplos se ensayaron en pruebas biológicas seleccionadas una o más veces. Cuando se ensayan más de una vez, los datos se informan bien como valores medios o como valores de mediana, en los que

- el valor medio, también denominado la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por el número de veces ensayado y
- el valor de la mediana representa la cifra que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio, mientras que si es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de las pruebas biológicas representan los valores de los promedios o de las medianas, que se calcularon sobre la base de los conjuntos de datos que se obtuvieron al analizar los diversos lotes de síntesis.

Ensayo con MKNK1 quinasa

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

Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto n.º 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Para la prueba se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la quinasa MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditioneitol 1,0 mM y 0,005 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma]] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa añadiendo 3 µl de una solución de adenosín trifosfato (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el

5 sustrato (0,1 μM , su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μl , fue de 0,06 μM) en el tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,05 $\mu\text{g/ml}$. La reacción se detuvo agregando 5 μl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N° 44921G y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM pH de 7,5).

10 La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22 °C para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Después se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de prueba se ensayaban en la misma placa para microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 μM y 0,1 nM (20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, donde las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas en DMSO 100x con diluciones en serie 1:3,4) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

25 **Ensayo de la quinasa MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP**

La actividad de inhibición de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre MKNK1 se determinó después de llevar a cabo una preincubación con MKNK1, en presencia de un nivel elevado de ATP, sobre la base de un análisis de TR-FRET, como se describe en los siguientes párrafos.

30 Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante que comprendió la glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la quinasa MKNK1 humana completa (los aminoácidos 1-424, T344D, número de acceso BAA 19885.1), que habían sido expresadas en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarsosa con glutatión, de Carna Biosciences (producto n.º 02-145). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKS LKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

35 En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una solución de la quinasa MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitolo 1,0 mM y 0,005 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 μl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 3,3 mM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μl , fue de 2 mM) y el sustrato (0,1 μM , su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μl , fue de 0,06 μM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,003 $\mu\text{g/ml}$. La reacción se detuvo agregando 5 μl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, n.º 44921G y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

55 La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22°C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. después se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Habitualmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 11

5 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 μM y 0,1 nM (por ejemplo, 20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, donde las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas en DMSO 100x con diluciones en serie, donde las concentraciones exactas pueden variar dependiendo del pipeteador usado) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores. Los datos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	MKNK1 CI_{50} [nM]	Ejemplo	MKNK1 CI_{50} [nM]	Ejemplo	MKNK1 CI_{50} [nM]
1	47	33	42	65	81
2	108	34	20	66	34
3	39	35	36	67	62
4	57	36	9	68	32
5	36	37	22	69	19
6	40	38	44	70	24
7	42	39	nd	71	47
8	33	40	65	72	44
9	9	41	21	73	34
10	11	42	47	74	47
11	91	43	69	75	32
12	48	44	67	76	54
13	41	45	70	77	41
14	25	46	35	78	34
15	85	47	47	79	38
16	304	48	65	80	42
17	128	49	45	81	34
18	60	50	43	82	46
19	93	51	75	83	52
20	103	52	30	84	30
21	37	53	52	85	4
22	59	54	28	86	3
23	43	55	72	87	2,0
24	62	56	27	88	1,0
25	42	57	39	89	1,9
26	84	58	63	90	1,0
27	100	59	40	91	38,7
28	139	60	36	92	0,6
29	48	61	32	93	0,7
30	15	62	40		
31	4	63	38		
32	92	64	27		

10 **Ensayo Mnk2 quinasa alto en ATP**

La actividad inhibitoria de Mnk2 con alto ATP de los compuestos de la presente invención después de su preincubación con Mnk2 se cuantificó empleando el ensayo de Mnk2 con alto ATP basado en TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

Se obtuvo una proteína de fusión recombinante de Glutación-S-Transferasa (GST, N-terminal) y la Mnk2 humana de longitud completa (Genbank, n.º Acceso NP_060042.2), expresada en células de insecto usando el sistema de expresión en baculovirus, purificada por medio de cromatografía de afinidad con glutatión Sefarosa y se activó in vitro con MAPK12, de Invitrogen (n.º producto PV5608) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLSKG (extremo C en la forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Mnk2 en solución tampón de ensayo acuosa [HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitól 1,0 mM, Nonidet-P40 0,005 % (v/v) (G-Biosciences, St. Louis, EE.UU.)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 nM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 2 µM) y sustrato (0,1 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 0,06 µM) en solución tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22°C. La concentración de Mnk2 se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado que el ensayo se encontrara en el intervalo lineal, con concentraciones típicas en el intervalo de 0,0045 µg/ml. La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] 5 nM y anticuerpo anti-proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM de Invitrogen [n.º 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin Elmer, n.º producto AD0071]) en una solución acuosa EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM, pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el Eu-quelato hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 0,1 nM (por ejemplo, 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, donde las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas en DMSO 100x con diluciones en serie, donde las concentraciones exactas pueden variar dependiendo del pipeteador usado) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de Cl₅₀ se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

Ensayo EGFR quinasa

La actividad inhibitoria de EGFR de los compuestos de la presente invención puede cuantificarse empleando el ensayo de EGFR basado en TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) purificado por afinidad a partir de células de carcinoma A431 humano (Sigma-Aldrich, N.º E3641) se usó como quinasa. Como sustrato para la reacción de quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-AEEEEFYELVAKKK (extremo C con forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de EGFR en solución tampón de ensayo acuosa [Hepes/HCl 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 5 mM, orto-vanadato de sodio activado 0,5 mM, Twee-20 0,005 % (v/v)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes de comenzar la reacción quinasa. A continuación, se inició la reacción quinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 nM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1 µM) en solución tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22 °C. La concentración de EGFR se ajustó según la actividad del lote de enzima y se consideró apropiado que el ensayo se encontrara en el intervalo lineal, donde la concentración típica se encuentra en el intervalo de 3 U/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 0,1 µM [Cis Biointernational] y PT55-Tb-quelato 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de terbio de Cis Biointernational [también se puede PT66-Tb-quelato PT66-Eu-criptato de Perkin Elmer en su lugar]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 80 mM, albúmina de suero bovino 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM, pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las

emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 337 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un equipo Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 μM y 0,1 nM (por ejemplo, 20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, donde las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas en DMSO 100x con diluciones en serie, donde las concentraciones exactas pueden variar dependiendo del pipeteador usado) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

Ensayo con CDK2/CycE quinasa

La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinantes GST, CDK2 humana, GST y CicE humana se adquirieron en ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). En particular, se trató de proteínas que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarsa con glutatión. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una solución de la quinasa CDK2/CycE en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 μl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 μM , su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μl , fue de 10 μM) y el sustrato (1,25 μM , su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μl , fue de 0,75 μM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 25 minutos. La concentración de la quinasa PDGFR β en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 μl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 μM , de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, N° 558389 y un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG LANCE 1,2 nM, que había sido marcado con EU-W1024, de Perkin-Elmer, producto N.º AD0077, aunque en su lugar también puede usarse un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 100 mM que presentó un pH de 7).

La mezcla resultante se incubó a 1 hora a 22 °C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. después se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 μM y 0,1 nM (20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado y el valor de la CI_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

Ensayo de la quinasa PDGFR β

La actividad inhibidora de PDGFR β de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo PDGFR β HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa PDGFR β humana (los aminoácidos 561-1106), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de ProQinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N.º 61GT0BLA), de Cis Biointernational

(Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la quinasa PDGFRβ en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2,5 mM y 0,01 % (v/v) de Triton-X100, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 125 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM, de Cis Biointernational y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina- XLent y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XLent. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de Cl_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de la quinasa Fyn

Como quinasa, se usó el dominio de la quinasa recombinante de la quinasa T-Fyn humana, que comprendía una marca de His6 en el extremo C, que había sido expresado en células de insectos que habían sido infectadas con un baculovirus (de Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la quinasa T-Fyn en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitól 2 mM, 0,1% (p/v) de albúmina de suero bovino y 0,03% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,2 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Fyn en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de HTRF (estreptavidina-XL 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia y un quelato de PT66-Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 125 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la

relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 μ M y 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros usando un software propio de los autores.

Ensayo de la quinasa Flt4

La actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede cuantificarse empleando el ensayo Flt4 TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa Flt4 humana (los aminoácidos 799-1298), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de la quinasa Flt4 en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2 mM, 0,01% (v/v) de Triton-X100 (Sigma), EGTA 0,5 mM y β -fosfo-glicerol 5 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 μ l de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 μ M, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μ l, fue de 10 μ M) y el sustrato (2,67 μ M, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μ l, fue de 1 μ M) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la quinasa Flt4 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 μ l) fue de aproximadamente 120 pg/ μ l. La reacción se detuvo agregando 5 μ l de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational y un criptato de PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un criptato de terbio, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó por 1 hora a 22°C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el criptato de PT66-Tb. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el criptato de PT66-Tb hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 μ M y 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de la quinasa TrkA

La actividad inhibidora de TrkA de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede cuantificarse empleando el ensayo TrkA HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la quinasa TrkA humana (los aminoácidos 443-796), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proquinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N.º 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de la quinasa TrkA en un tampón de ensayo acuoso (que comprendió MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1 mM, 0,01 % (v/v) de NP-40 (de Sigma) y EDTA 0,2 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los

compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,27 µg/ml, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,36 µg/ml, es decir, aproximadamente 30 nM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 60 minutos. La concentración de la quinasa TrkA en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 20 pg/µl. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el procedimiento de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un tampón de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu hacia la estreptavidina-XL665. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de HTRF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de prueba eran evaluados en la misma placa para microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo a nivel de soluciones madre 100x con diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

Prueba de fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

La prueba de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 se emplea para determinar la fosforilación endógena en los lisados celulares eIF4E. Con la tecnología AlphaScreen SureFire, es posible detectar las proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este análisis, se capturan complejos de anticuerpos en forma de sándwich, que solamente pueden formarse en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), con las esferas donantes yceptoras de AlphaScreen, de manera tal que se localizan prácticamente en el mismo sitio. La excitación de las esferas donante da como resultado la liberación de moléculas de oxígeno individuales, lo a su vez que desencadena una cascada de transferencia de energía en las esferasceptoras que se traduce en la emisión de luz a 520-620 nm.

Surefire EIF4e AlphaScreen en células A549 con una estimulación con 20 % de FCS

Para la prueba, se emplearon los conjuntos de elementos de análisis *AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K* y *AlphaScreen ProteinA* (para determinar las proteínas de 10 K), de Perkin Elmer.

El primer día, se sembraron 50.000 células A549 en una placa de 96 pocillos, con 100 µl del medio de cultivo por pocillo (se trató de un medio F12 de DMEM/Hams, con glutamina estable y 10 % de FCS) y se realizó una incubación a 37 °C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (que fue un medio DMEM con 0,1 % de FCS, sin glucosa, con glutamina y con la adición de 5 g/l de maltosa). El segundo día, los compuestos de prueba se sometieron a una serie de diluciones en 50 µl del medio de privación, con una concentración final DMSO de 1 %, para después aplicarlos sobre las células A549 en las placas de prueba, en una concentración final que varió entre 10 nM y 10 µM, en función de su actividad. Las células tratadas se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Se añadieron 37 µl de FCS a las cavidades (de manera tal de obtener una concentración final de FCS de 20 %) durante 20 minutos. Posteriormente, se removió el medio y se lisaron las células mediante la adición de 50 µl del tampón de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador para placas durante 10 minutos. Después de llevar a cabo la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 cavidades (que fue una placa Proxiplate, de Perkin Elmer) y se añadieron 5 µl de un tampón de reacción que estuvo combinado con una mezcla que comprendió el tampón de activación y las esferasceptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador para placas durante 2 horas a temperatura ambiente. después se añadieron 2 µl de un tampón de dilución que comprendió las esferas donantes de AlphaScreen bajo una iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película adhesiva TopSeal-A y se las cubrió con papel de aluminio. Se llevó a cabo una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se analizaron con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (cada dilución de los compuestos) se analizó por triplicado.

Los valores CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software de la propia compañía.

Ensayos de proliferación

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

Ensayo de proliferación de células tumorales *in vitro*:

Se cultivan en placa células tumorales cultivadas (MOLM-13 (células de leucemia mieloide aguda humana obtenidas de DSMZ N° ACC 554), JJN-3 (células de leucemia de células plasmáticas humanas obtenidas de DSMZ N° ACC 541), Ramos (RA1) (células de linfoma de Burkitt humano obtenidas de ATCC N° CRL-159)) a una densidad de 2.500 células/cavidad (JJN-3), 3.000 células/cavidad (MOLM-13), 4.000 células/cavidad (Ramos (RA1)), en una placa para multititulación de 96 cavidades (Costar 3603, de fondo negro/traslúcido) en 100 µl de sus respectivos medios de crecimiento suplementados con 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, se miden la viabilidad de las células de una placa (placa de punto cero). Por ello, se añaden 70 µl/cavidad de solución CTG (solución de Promega Cell Titer Glo (N° catálogo G755B y G756B)) a la placa de punto cero. Las placas se mezclan durante dos minutos con un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incuban durante diez minutos a temperatura ambiente en oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen con un lector de placas VICTOR 3. Paralelamente, los compuestos de prueba se diluyen en serie en medio de crecimiento y se pipetea 50 µl de diluciones 3x/cavidad en las placas de prueba (concentraciones finales: 0 µM, así como en el intervalo de 0,001-30 µM). La concentración final del disolvente dimetilsulfóxido es del 0,3-0,4 %. Las células se incuban durante 3 días en presencia de las sustancias de prueba. Se agregan 105 µl/cavidad de solución CTG (solución de Promega Cell Titer Glo (N° catálogo G755B y G756B)) a las cavidades de prueba. Las placas se mezclan durante 2 minutos con un agitador orbital para asegurar la lisis celular y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen con un lector de placas VICTOR 3. El cambio en la cantidad de células, como un porcentaje, se calcula normalizando los valores medidos con respecto a los valores de extinción de la placa del punto cero (=0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µM) (=100 %). Los valores de CI50 (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinan por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software de la empresa.

Descripción general de las líneas celulares para los ensayos de proliferación

Línea celular	Origen	N° células/cavidad	Medio de cultivo
MOLM-13 (obtenida de DSMZ N.° ACC 554)	Leucemia mieloide aguda humana	3000	RPMI 1640 con glutamina estable con 10 % de suero fetal bovino
JJN-3 (obtenida de DSMZ N.° ACC 541)	Leucemia de células plasmáticas humana	2500	45 % de medio de Eagle modificado por Dulbecco con glutamina estable, 45 % de medio de Dulbecco modificado por Iscove con glutamina estable y 10 % de suero fetal bovino
Ramos (RA1) (obtenida de ATCC N.° CRL-159)	Linfoma de Burkitt humano	4000	Medio RPMI 1640 con glutamina estable con 10 % de suero fetal bovino

Perfil de selectividad de quinasa

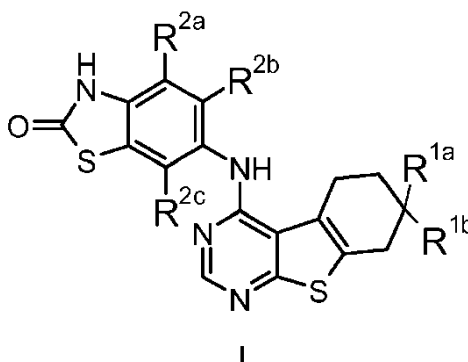
A menudo, los inhibidores de la quinasa muestran acción inhibitoria con respecto a diferentes quinasas. Con el fin de prevenir los efectos secundarios no deseados, la selectividad de un inhibidor de quinasa debe ser alto. La selectividad puede determinarse, por ejemplo, por un perfilado diana en el que la selectividad de los compuestos contra varias quinasas se prueba, por ejemplo, por Merck Millipore en un servicio llamado KinaseProfiler. Los compuestos de la presente invención se caracterizan por una selectividad alta con respecto a MKNK.

En resumen, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas MKNK-1 y son por lo tanto adecuados para el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades de crecimiento, proliferación y/o una supervivencia celular descontrolados, o una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MKNK-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular

5 inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de células pulmonares no microcíticas y microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y ginecológicos de otro tipo, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



I

en la que:

- 5 R^{1a} y R^{1b} representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: -O-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-R^8$, $-(CH_2)_r-NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)R^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)S(=O)_2R^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR^3R^4$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)OR^3$, $-(CH_2)_r-N(R^4)C(=O)N(H)R^3$,
 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_r-O$ -(alquilo C_1-C_6);

o

- 10 R^{1a} y R^{1b} juntos forman un átomo de oxígeno o un grupo -O-(alquilenos C_2-C_6)-O-;
 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquil C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$;
 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquil C_1-C_3 , halo- C_1-C_3 -alcoxi-, hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$, $-N(H)C(=O)R^5$, $-N(R^4)C(=O)R^5$, $-N(H)C(=O)NR^5R^4$, $-N(R^4)C(=O)NR^5R^4$, $-C(=O)N(H)R^5$, $-C(=O)NR^5R^4$;
 R^{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquil C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , hidroxil-, ciano-, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , alquiniel C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , $-(CH_2)_q$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-(CH_2)_q-O$ -(cicloalquilo C_3-C_6), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), heterocicloalqueniolo de 4 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ -(heterocicloalqueniolo de 4 a 10 miembros), $-(CH_2)_q-O$ -(heterocicloalqueniolo de 4 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q-O$ -arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q-O$ -heteroarilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -(heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -arilo, $-(heterocicloalquil de 3 a 10 miembros)-(CH_2)_q$ -heteroarilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ; o cuando 2 grupos R^8 están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO*$, $*NH(C(=O))NH*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 , $-(CH_2)_q$ -arilo, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 ;

30 o

- NR^3R^4 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros condensado a benzo o un grupo heterocicloalqueniolo de 4 a 10 miembros; estando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueniolo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxil-alquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , alqueniolo C_2-C_6 , alquiniel C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-N(R^4)C(=O)R^5$, $-NR^5R^4$ o $-(CH_2)_r-C(=O)NR^6R^7$;
 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 o un cicloalquil C_3-C_6 ;
 R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 o un cicloalquil C_3-C_6 ;
 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 o un cicloalquil C_3-C_6 ;

o

- NR^6R^7 juntos representan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros;
 R^8 representa halo-, azido-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 , alqueniolo C_2-C_6 , alquiniel C_2-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , hidroxil-alquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , halo- C_1-C_6 -alcoxi-alquil C_1-C_6 , R^5-O- , $-C(=O)R^5$, $-C(=O)O-R^5$, $-OC(=O)-R^5$, $-N(H)C(=O)R^5$, $-N(R^4)C(=O)R^5$, $-N(H)C(=O)NR^5R$, $-N(R^4)C(=O)NR^5R$, $-N(R^4)C(=O)OR^5$, $-N(H)R^5$, $-NR^5R^4$, $-C(=O)N(H)R^5$, $-C(=O)NR^5R^4$, R^4-S- , R^4-

$S(=O)-$, $R^4-S(=O)_2-$, $-N(H)S(=O)R^4$, $-N(R^4)S(=O)R^4$, $-S(=O)N(H)R^5$, $-S(=O)NR^5R^4$, $-N(H)S(=O)_2R^4$, $-N(R^4)S(=O)_2R^4$,
 $-S(=O)_2N(H)R^5$, $-S(=O)_2NR^5R^4$, $-S(=O)(=NR^5)R^4$, $-S(=O)(=NR^4)R^5$ or $-N=S(=O)(R^5)R^4$;

p representa un número entero de 1 o 2;

q representa un número entero de 1, 2 o 3;

r representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^{1a} representa un grupo seleccionado entre: $-C(=O)O-R^3$, $-C(=O)N(H)R^3$, $-C(=O)NR^3R^4$;

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

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

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno;

R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3 ;

R^{2c} representa un átomo de hidrógeno;

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

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: alquilo C_1-C_6 -, cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_q$ - (cicloalquilo C_3-C_6 -), heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, $-(CH_2)_q$ - (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros), arilo, $-(CH_2)_q$ -arilo, $-(CH_2)_q$ -O-arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo, $-(CH_2)_q$ -O-heteroarilo; estando dicho grupo opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos R^8 ; o cuando 2 grupos R^8 están presentes en posición orto entre sí en un anillo arilo o heteroarilo, dichos 2 grupos R^8 juntos forman un puente: $*O(CH_2)_pO^*$, $*NH(C(=O))NH^*$, en el que * representa el punto de unión a dicho anillo arilo o heteroarilo;

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

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que

R^{1a} representa un grupo seleccionado entre: $-C(=O)N(H)R^3$, $-C(=O)NR^3R^4$;

R^{2b} representa un grupo alcoxi C_1-C_3 -;

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

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

4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo,

ácido (RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico,

(RS)-N-etil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-ciclopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-isopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-isobutil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-bencil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-[3-(trifluorometil)bencil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

(RS)-N-(ciclopropilmetil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

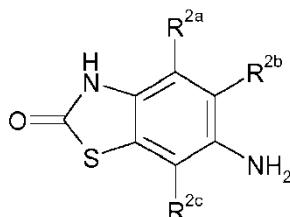
(RS)-N,N-dimetil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

- (RS)-N-(3-fluorobencil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-6-[[7-metoxi-7-(metoximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
- 5 (RS)-6-[[7-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-[[7-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-[[7-(azidometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-[[7-(aminometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
- 10 (RS)-2-metil-N-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)propanamida,
 (RS)-1-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)-3-propan-2-ilurea,
 (2R)-2-hidroxi-N-({(7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)-3-fenilpropanamida,
- 15 ({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)carbamato de (RS)-propan-2-ilo,
 (RS)-2-hidroxi-2-metil-N-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)propanamida,
 (2RS)-2-hidroxi-N-({(7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)propanamida,
- 20 [(2R)-4-hidroxi-1-oxo-1-(((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)amino)butan-2-il]carbamato de *tert*-butilo,
 (RS)-N-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}metil)propano-2-sulfonamida,
- 25 (RS)-6-[[7-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de (RS)-etilo,
 (RS)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
- 30 N-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-(RS)-il}metil)-L-homoserinamida,
 ácido 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico,
- 35 (RS)-N-butil-N-(cianometil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-bencil-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
- 40 (RS)-6-[[7-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 6-[[7-[(4-bencilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
- 45 (RS)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-(prop-2-in-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-6-[[7-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-butil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
- 50 (RS)-N-(4-metoxifenil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-6-[[7-({4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il}carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
- 55 (RS)-6-[[7-({4-(1,3-benzodioxol-5-il)metil}piperazin-1-il}carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-[[7-(azetidín-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
- 60 6-[[7(7RS)-7-[(2RS)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-[[7-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-(2-cianoetil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
- 65 (RS)-N-(cianometil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

- (RS)-6-({7-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 6-{{{(7RS)-7-[(3RS)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 5 (RS)-N,N-bis(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 6-{{{(7RS)-7-[(3RS)-3-hidroxi-piperidin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-(2-hidroxi-etil)-N-isopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 10 (RS)-6-{{7-[(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (7RS)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-[(2RS)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 15 (RS)-6-{{7-[[4-(3-hidroxi-propil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-isobutil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-etil-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 20 (RS)-6-{{7-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 N-metil-N-[(3RS)-1-((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida,
 25 (RS)-N-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-(2-cianoetil)-N-etil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 6-{{{(7RS)-7-[(9aRS)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilcarbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 30 6-{{{(7RS)-7-[(3RS)-3-fluoropiperidin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-(4-hidroxi-butil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 35 (RS)-N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 6-{{{(7RS)-7-[(2RS,6RS)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-N-(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 40 (RS)-N-etil-N-(2-metoxietil)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-6-{{7-[[4-(hidroxi-metil)piperidin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 45 (RS)-6-{{7-[[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona
 6-{{{(7RS)-7-[(3RS)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 6-{{{(7RS)-7-[(1RS,4RS)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 50 (3RS)-1-(((7RS)-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il)carbonil)piperidin-3-carbonitrilo,
 (RS)-1-{{4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)piperidin-4-carbonitrilo,
 6-{{{(7RS)-7-[(2RS)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-{{7-[[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 (RS)-6-{{7-[[3-(piperidin-1-il)azetid-1-il]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 60 (RS)-N-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-metil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 6-{{{(7RS)-7-[(3RS)-3-(2-hidroxi-etil)-4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 65 (RS)-N-metil-N-[[2-(morfolin-4-il)etil]-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,

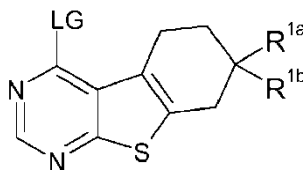
- (RS)-6-[[7-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 6-[[((7RS)-7-[[((3RS)-3-metoxipiperidin-1-il]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 5 (RS)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-etil-N-isopropil-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 10 (RS)-N-(2-metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-propil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-butil-N-(cianometil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N-butil-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-N-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 15 (RS)-N-etil-N-(2-metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-1-({4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-il}carbonil)azetidín-3-carbonitrilo,
 20 (RS)-N-bencil-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-N,N-bis(2-metoxietil)-4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-7-carboxamida,
 (RS)-6-[[7-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro[1]benzotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,
 25 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo o una mezcla del mismo.

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de general formula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, procedimiento en el que un compuesto intermedio de fórmula general II:



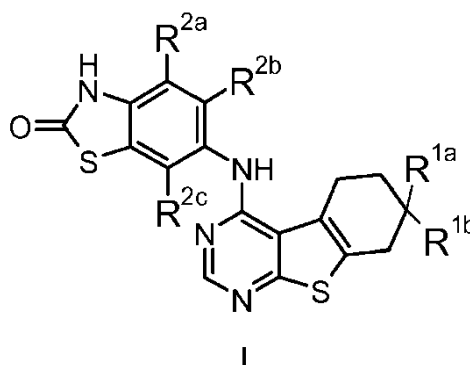
II

- 30 en la que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se hace reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general III:



III

en la que R^{1a} y R^{1b} son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y LG representa un grupo saliente;
 que proporciona por lo tanto, un compuesto de general formula I:



en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente estable del mismo, o una mezcla del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, o una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MKNK-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de células pulmonares no microcíticas y microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y ginecológicos de otro tipo, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.
11. Una combinación farmacéutica que comprende:
- uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
 - uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes quimioterapéuticos anticancerígenos y agentes anticancerígenos diana específicos.
12. Uso de un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, o una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por la ruta de MKNK-1, más particularmente en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de células pulmonares no microcíticas y microcíticas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y ginecológicos de otro tipo, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores en la piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.
14. Uso de un compuesto de fórmula general II y/o III como se define en la reivindicación 7 para la preparación de un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.