

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 610 366**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2012 PCT/EP2012/061927**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175591**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12733002 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2723748**

(54) Título: **Heterociclijl-aminoimidazopiridazinas**

(30) Prioridad:

22.06.2011 EP 11170861

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

27.04.2017

(73) Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

(72) Inventor/es:

**EIS, KNUT;
PÜHLER, FLORIAN;
ZORN, LUDWIG;
SCHOLZ, ARNE;
LIENAU, PHILIP;
GNOTH, MARK, JEAN;
BÖMER, ULF;
GÜNTHER, JUDITH;
FANGHÄNEL, JÖRG y
KORR, DANIEL**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 610 366 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

Heterociclij-aminoimidazopiridazinas

La presente invención se refiere a compuestos de heterociclij-aminoimidazopiridazina de fórmula general (I) como se describen y se definen en el presente documento, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a 5 composiciones farmacéuticas y a combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben a la MKNK1 quinasa (también conocida como quinasa que interactúa con las MAP quinasas, MnK1) y la MKNK2 quinasa (también conocida como quinasa que interactúa con las MAP quinasas, MnK2). Las MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (símbolos de genes: MKNK1 y MKNK2) mediante corte y empalme alternativo. Las formas b carecen de un dominio de unión a las MAP quinasas situado en el extremo C-terminal. Los dominios catalíticos de la MKNK1 y la MKNK2 son muy similares, y contienen un motivo DFD único (Asp-Phe-Asp) en el subdominio VII que, por lo 15 general, es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteínas quinasas y se sugiere que alteran la unión del ATP [Jauch y col., "Structure" 13, 1559-1568, 2005 y Jauch y col., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a se une a y es activada por las MAP quinasas ERK y p38, pero no por JNK1. MKNK2a se une y solo es activada por ERK. MKNK1b tiene una baja actividad en todas las condiciones y MKNK2b tiene una actividad basal independiente de la MAP quinasa ERK o p38. [Buxade M y col., "Frontiers in Bioscience" 5359-5374, 1 de mayo de 2008].
- 20 Las MKNK han demostrado fosforilar el factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E), la proteína de unión al ARN nuclear heterogéneo A1 (hnRNP A1), el factor de corte y empalme asociado con la proteína de unión al tracto de polipirimidina (PSF), la fosfolipasa citoplásrica 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 tipos de cáncer y es fosforilado exclusivamente por proteínas MKNK como lo demuestran los estudios realizados con ratones KO 25 [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 en permitir la traducción de los ARNm celulares. eIF4E se une a la protección terminal de 7-metilguanosina en el extremo 5' de los ARNm celulares y los administra al ribosoma como parte del complejo eIF4F, que también contiene eIF4G y eIF4A. Aunque todos ARNm protegidos terminalmente necesitan a eIF4E para la traducción, una combinación de ARNm depende excepcionalmente de la elevada actividad de eIF4E para la traducción. Estos denominados "ARNm débiles", por lo general, son traducidos menos eficazmente debido a su larga 30 y compleja región 5'UTR, y codifican proteínas que desempeñan funciones importantes en todos los aspectos de los tumores malignos incluyendo VEGF, FGF-2, c-Myc, ciclina D1, survivin, BCL-2, MCL-1, MMP-9, heparanasa, etc. La expresión y la función de eIF4E es elevada en varios cánceres humanos y está directamente relacionada con la progresión de la enfermedad [Konicek y col., "Cell Cycle" 7:16, 2466-2471, 2008].
- 35 MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinasas conocidas por fosforilar eIF4E en Ser209. Las velocidades de traducción globales no se ven afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación de polisomas (es decir, ribosoma múltiple en un solo 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]. Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por las proteínas MKNK podría facilitar la liberación de 40 eIF4E desde la protección terminal de 5', de modo que el complejo 48S podría moverse a lo largo del "ARNm débil" para localizar el codón de iniciación [Blagden S. P. y Willis A. E., Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. Por consiguiente, el aumento de la fosforilación de eIF4E predice un mal pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico [Yoshizawa y col., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Datos adicionales indican un papel funcional de MKNK1 en la carcinogénesis, pues la sobreexpresión de MKNK1 constitutivamente activa, pero no de quinasa 45 MKNK1 muerta, en fibroblastos de embrión de ratón, acelera la formación de tumores [Chrestensen C. A. y col., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]. Por otra parte, el aumento de la fosforilación y la actividad de las proteínas MKNK se correlaciona con la sobreexpresión de HER2 en el cáncer de mama [Chrestensen, C. A. y col., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]. La quinasa MKNK1 constitutivamente activa, pero no la quinasa MKNK1 muerta, también aceleró el crecimiento tumoral en un modelo en el que se usaron células madre hematopoyéticas 50 transgénicas *Eμ-Myc* para producir tumores en ratones. Se lograron resultados comparables, cuando se analizó una eIF4E portadora de una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. Por el contrario, una forma no fosforilable de eIF4E atenuó el crecimiento tumoral [Wendel H. G., y col., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor de MKNK selectivo 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 55 también inhibe la excrecencia de las metástasis pulmonares de melanoma B16 experimentales y el crecimiento de tumores de xenoinjertos de carcinoma de colon HCT116 subcutáneos 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 potenciar la proliferación y la supervivencia celular, y es fundamental para la transformación maligna. La inhibición de la actividad de MKNK puede proporcionar una metodología terapéutica del cáncer tráctil.

El documento WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) se refiere a imidazo[1,2-*b*]piridazinas sustituidas como inhibidores de quinasa, en particular, inhibidores de PKC (proteína quinasa C), en concreto, inhibidores de PKC theta.

5 El documento WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de la quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)/proteína quinasa regulada por la señalización extracelular (ERK) (abreviada como "MEK"). En particular, el documento WO 2007/025090 A2 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

10 El documento WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) se refiere a heterociclos condensados como inhibidores de la proteína tirosina quinasa de linfocitos (abreviada como "LCK"). En concreto, el documento WO 2007/013673 A1 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

El documento WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG) se refiere a imidazo[1,2-*b*]piridazinas sustituidas con oxo como inhibidores de la quinasa, en particular, inhibidores de PKC (proteína quinasa C), en concreto, a inhibidores de PKC theta.

15 El documento WO 2008/025822 A1 (Cellzome (RU) Ltd.) se refiere a derivados de diazolodiazina como inhibidores de la quinasa. En concreto, el documento WO 2008/025822 A1 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas como inhibidores de quinasa, en particular, a inhibidores de quinasa de linfocitos T (abreviados como "Itk").

El documento WO 2008/030579 A2 (Biogen Idee MA Inc.) se refiere a moduladores de la quinasa asociada con el receptor de la interleucina-1 (IL-1) (abreviados como "IRAK"). En concreto, el documento WO 2008/030579 A2 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

20 El documento WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.) se refiere, entre otros, a derivados de imidazo[1,2-*b*]piridazinas como inhibidores de la proteína quinasa, en particular, inhibidores de la PIM quinasa.

El documento WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)) se refiere a imidazopiridazinas como inhibidores de la proteína quinasa, tales como la familia de las PIM quinasas.

25 El documento US 4.408.047 (Merck et Co., Inc.) se refiere, entre otros, a imidazopiridazinas que tienen un sustituyente de 3-amino-2-OR-propoxi que tiene actividad de bloqueo beta-adrenérgico.

El documento WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) se refiere a inhibidores contra la quinasa *N*-terminal c-Jun, que contienen compuestos que son, entre otros, imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

30 El documento WO 2008/052734 A1 (Novartis AG) se refiere a compuestos heterocíclicos como agentes antiinflamatorios. En particular, dichos compuestos son, entre otros, imidazo[1,2-*b*]piridazinas. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de ALK-5 y/o ALK-4, y también son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de PI3K, el receptor de JAK-2 y el receptor de TRK.

El documento WO 2008/072682 A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited) se refiere a derivado de imidazo[1,2-*b*]piridazina que tiene una acción de inhibición de la producción de TNF-alfa, y ejerce un efecto en un modelo patológico de la enfermedad inflamatoria y/o enfermedad autoinmune.

35 El documento WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.) se refiere a análogos de 6-aminoimidazo[1,2-*b*]piridazina como inhibidores de la Rho-quinasa para el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular.

El documento WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) se refiere a derivados heterocíclicos condensados. Los compuestos seleccionados son eficaces para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como las enfermedades del factor de crecimiento de hepatocitos ("HGF").

40 *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 7604-7614, es un artículo titulado "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", y desvela, entre otros, imidazo[1,2-*b*]piridazinas como estructuras inhibidoras usadas en el estudio descrito en el mismo.

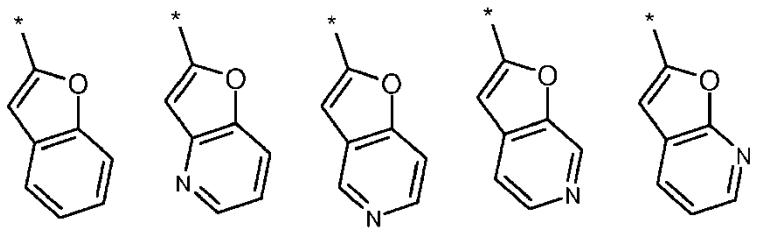
45 *J. Med. Chem.* 2010, 53, 6618-6628, es un artículo titulado "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", y desvela, entre otros, en la Tabla 1, algunas imidazo[1,2-*b*]piridazinas específicas como compuestos identificados como inhibidores de MKNK-1.

50 *Cancer Res*, 1 de marzo de 2011, 71, 1849-1857, es un artículo titulado "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", y desvela, entre otros, que el conocido agente antifúngico Cercosporamide es un inhibidor de MKNK1.

Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos específicos de heterociclo-aminoimidazopiridazina de fórmula general (I) de la presente invención como se define en el presente documento, es

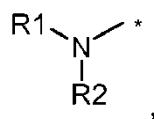
decir, una fracción de imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, que porta:

- en su posición 3, un sustituyente seleccionado entre:

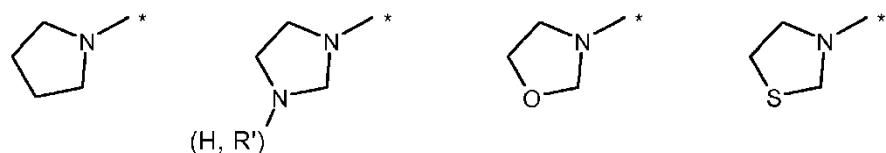


en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

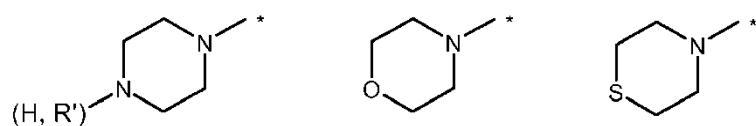
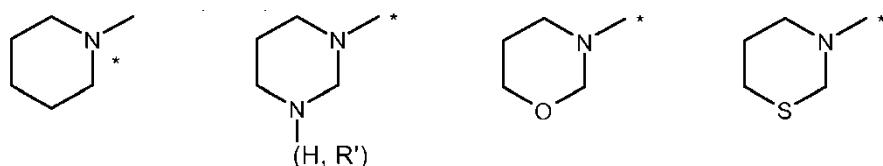
- 5 - en su posición 6, un grupo amino cíclico que está representado por:



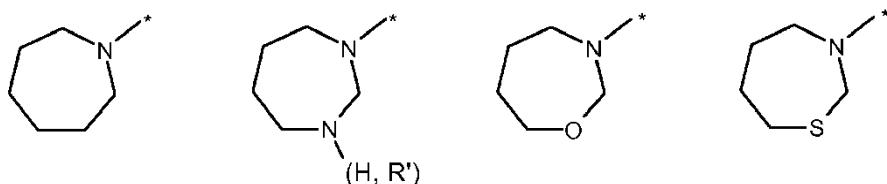
que es un grupo seleccionado entre:

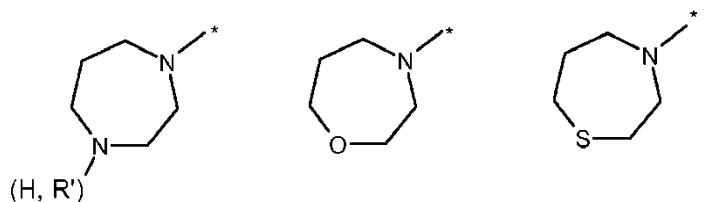


10



15





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquilo C₁-C₆, y

estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes definidos en el presente documento;

5 indicando * el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; 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 se define en el presente documento, y denominados en el presente documento de en el presente documento en adelante "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

10 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.

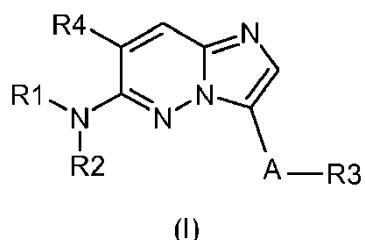
En particular, dichos compuestos de la presente invención, sorprendentemente, han resultado inhibir eficazmente la MKNK-1 quinasa y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o de enfermedades que van acompañadas con crecimiento, proliferación y/o

15 supervivencia celulares incontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular, en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por la quinasa MKNK-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o

20 metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón microcíticos y no microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de la vejiga y de la próstata, tumores cutáneos y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

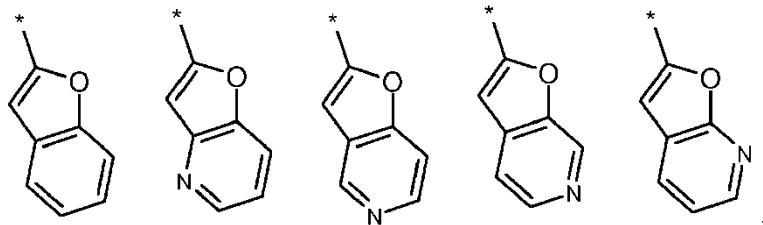
Descripción de la invención

25 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención engloba los compuestos de fórmula general (I):

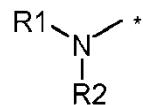


en la que:

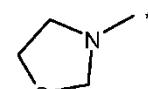
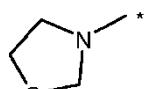
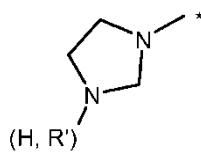
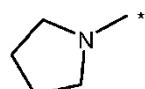
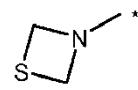
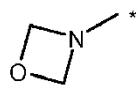
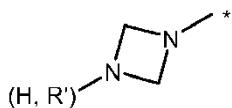
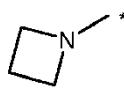
A representa un grupo seleccionado entre:



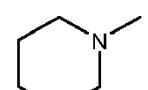
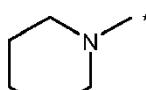
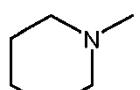
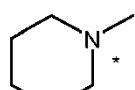
30 en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, están presente/s en cualquier posición del grupo A; y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



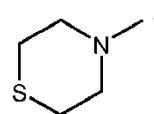
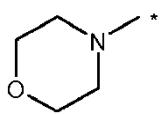
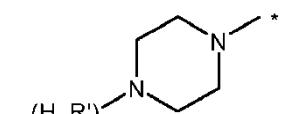
representa un grupo seleccionado entre:



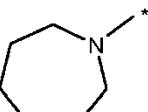
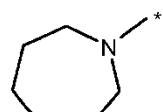
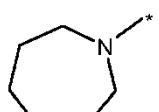
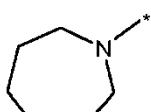
5



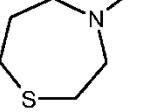
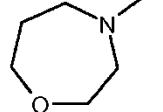
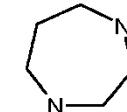
(H, R')



10



(H, R')



(H, R')

15

estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y a HO-alquilo C₁-C₆-, y
estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

20

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR',

-OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 5 -Hal o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 10 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R'', -N(H)C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR'', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R'', -N(R')S(=O)R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)(=NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R'', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR'', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R'', -N(R')S(=O)R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

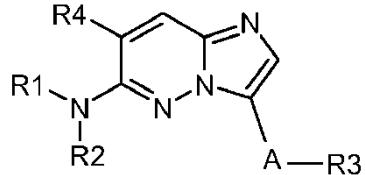
- 25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R'', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR'', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R'', -N(R')S(=O)R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

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

De acuerdo con una realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I):

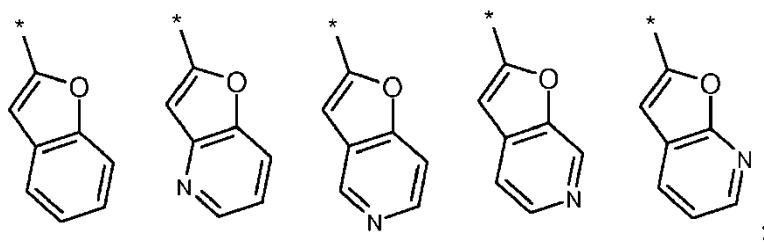


40

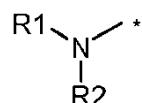
(I)

en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:

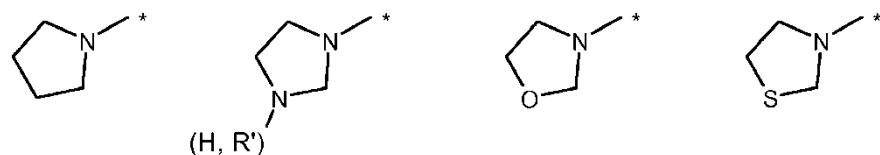


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, están presente/s en cualquier posición del grupo A; y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

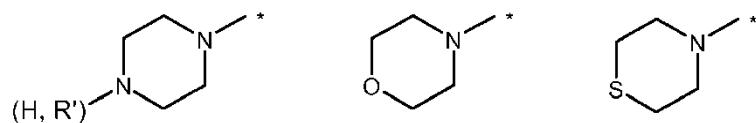
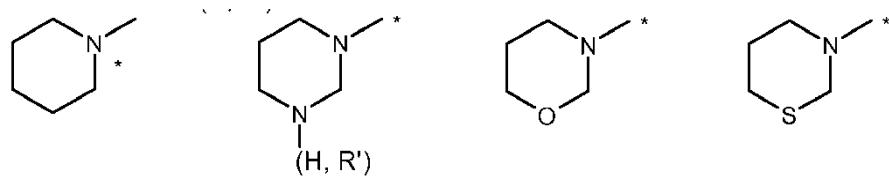


5

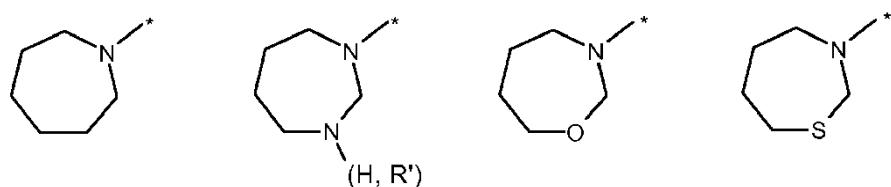
representa un grupo seleccionado entre:

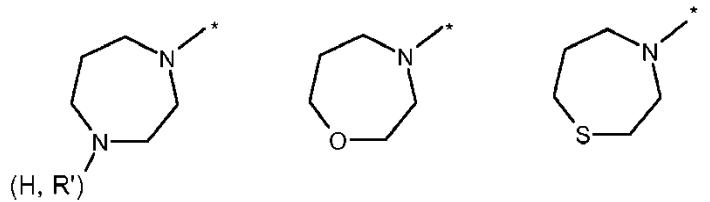


10



15





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';
- 10 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆;- y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R';
- 25 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';
- 35 R representa un sustituyente seleccionado entre:

- 40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';
- 45 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

Alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

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

Los términos mencionados en el presente texto tienen, preferentemente, los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno", "halo" o "Hal-" ha de entenderse en el sentido de un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o d yodo.

El término "alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-ethylpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-ethylbutilo, 1-ethylbutilo, 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. En particular, 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*-propil- o *iso*-propilo.

El término "halo-alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C₁-C₆" está definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, un átomo de halógeno que es independiente del otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

El término "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, de formula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" 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.

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

El término "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alquilo monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se define anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propioxialquilo, *iso*-propoxialquilo, butoxialquilo, *iso*-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentioxialquilo, *iso*-pentioxialquilo, hexioxialquilo, en el que el término "alquilo C₁-C₆" se define anteriormente, o un isómero de los mismos.

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

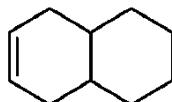
El término "alquenilo C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más doble enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₃"), entendiéndose que en caso de que dicho grupo alquenilo contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces se pueden aislar, o conjugar, entre sí. Dicho grupo alquenilo 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, (*E*)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-ethylprop-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, 3-ethylbut-3-enilo, 2-ethylbut-3-enilo, 1-ethylbut-3-enilo, (*E*)-3-ethylbut-2-enilo, (*Z*)-3-ethylbut-2-enilo, (*E*)-2-ethylbut-2-enilo, (*Z*)-2-ethylbut-2-enilo, (*E*)-1-ethylbut-2-enilo, (*Z*)-1-ethylbut-2-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, (*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. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

5 El término "alquinilo C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de 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 ("alquinilo C₂-C₃"). Dicho grupo alquinilo C₂-C₆ es, por ejemplo, etinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-etilprop-2-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-3-enilo, 1-metilpent-3-enilo, 4-metilpent-2-enilo, 1-metilpent-2-enilo, 4-metilpent-1-enilo, 3-metilpent-1-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, 2,2-dimetilbut-3-enilo, 1,1-dimetilbut-3-enilo, 1,1-dimetilbut-2-enilo o 3,3-dimetilbut-1-enilo. En particular, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-enilo o prop-2-enilo.

10 15 El término "cicloalquilo C₃-C₁₀" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo mono- o bicíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo de perhidropentalenilo o de decalina.

20 25 El término "cicloalquenilo C₄-C₁₀" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenílico. Dicho grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo,



30 35 La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre 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- o halo-alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

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

35 40 En particular, pero sin limitación, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, 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 un anillo de diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzocondensado.

45 50 Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene un átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tal como, sin limitación, un anillo de 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidroxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede estar benzocondensado, tal como, sin limitación, un anillo de dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

55 La expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros" debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo insaturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen un heteroátomo seleccionados entre 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- o halo-alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de uno 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 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 3*H*-diazirinilo, 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-dihidroxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo, o puede estar benzocondensado.

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

El término "heteroarilo" debe entenderse que significa preferentemente un sistema anular aromático, monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos anulares (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, pudiendo estar, en cada caso, benzocondensado. En particular, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc., y sus benzoderivados; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc.

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

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

De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo del presente texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alquenilo C₂-C₆" y "alquinilo C₂-C₆", debe entenderse que significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C₂-C₆" se debe de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; en particular C₂-C₃.

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

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado están reemplazados 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 solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Sustituyente del sistema anular significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema anular.

Como se usa en el presente documento, la expresión "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, en particular, uno, dos, tres o cuatro veces, más particularmente uno, dos o tres veces, incluso más particularmente uno o dos".

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitual o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isotópicos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isotópicos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor, de cloro, de bromo y de yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O,

¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I e ¹³¹I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la

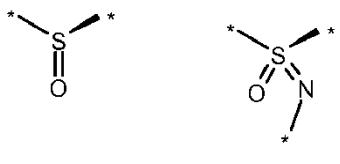
- 5 sustitución con isótopos tales como el deuterio puede producir ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosis, y por tanto, en ciertas circunstancias, se pueden preferir. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia, tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos que se 10 presentan de en el presente documento en adelante usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados

Cuando, en el presente documento, se usa la forma en plural del término compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que esto significa también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

- 15 "Compuesto estable" o "estructura estable" pretenden significar un compuesto que es suficientemente resistente como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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



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

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

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

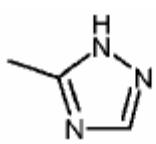
- 35 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos 40 conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. 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 quirial (por ejemplo, columnas de HPLC quirial), con o sin derivatización convencional, elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirial adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre 45 muchas otras, pudiéndose seleccionar todas ellas de la manera habitual. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener igualmente mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

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

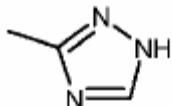
- 50 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención en forma de estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros *R* o *S*, o isómeros *E* o *Z*, en cualquier proporción. El aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo, un

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

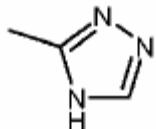
- 5 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una fracción de pirazol como grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en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



Tautómero 1H



Tautómero 2H



Tautómero 4H

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

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

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

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

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

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

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopantanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, máglico, adipíco, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con *N*-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroximetil-aminometano, aminopropandiol, Sovak-bas e 1-amino-2,3,4-butanol. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como de sulfato de dimetilo, dietilo

y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

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

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

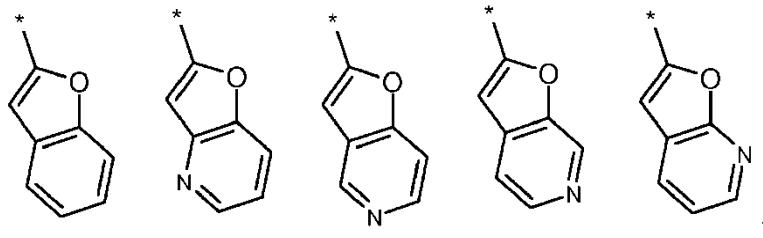
Como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o un grupo hidroxi, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el organismo del ser humano o del animal para producir el ácido o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular, ésteres de bencilo, ésteres de alcoximetilo C₁-C₆, por ejemplo, metoximetilo, alcanoiloximetilésteres C₁-C₆, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ftalidilésteres, cicloalcoxi C₃-C₈-carboniloxi-alquil C₁-C₆-ésteres, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietil; 1,3-dioxolen-2-onilmetylésteres, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y aloxicarboniloxietilésteres C₁-C₆, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y se puede formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para dar el grupo hidroxi precursor. Los ejemplos de éteres [alfa]-aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen grupos alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo, y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, aloxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamooílo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamooílo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención engloba la totalidad de dichos ésteres.

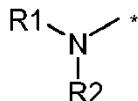
Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención engloba los compuestos de fórmula general (I) anterior, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:

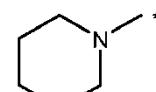
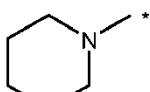
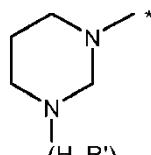
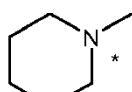
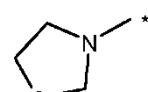
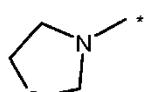
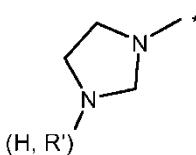
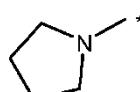


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

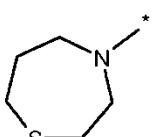
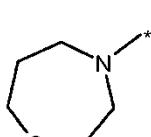
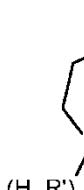
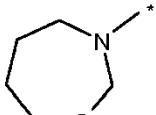
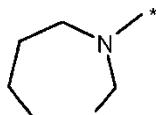
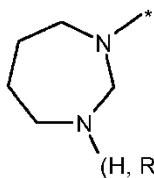
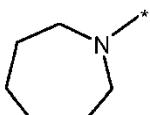
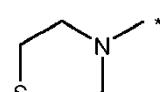
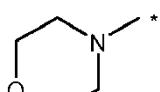
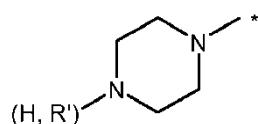


representa un grupo seleccionado entre:





5



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y

10 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

20 estando dicho grupo alquil C₁-C₆-alquil- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

25 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₄-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

10 R representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₄-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

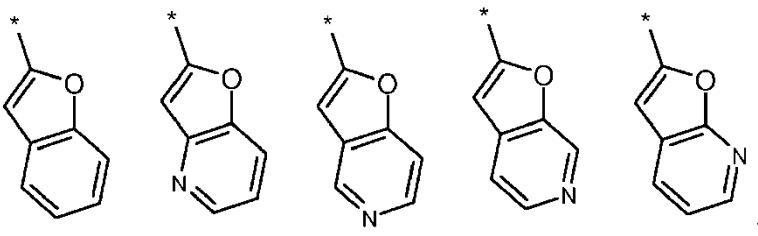
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

20 alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-,

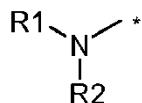
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la segunda realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anteriores, en la que:

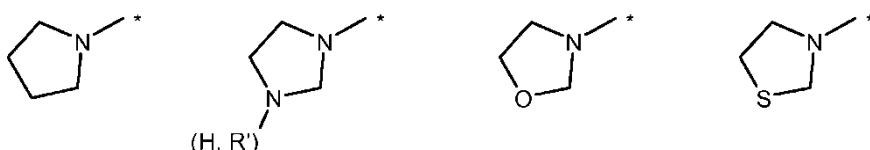
25 A representa un grupo seleccionado entre:

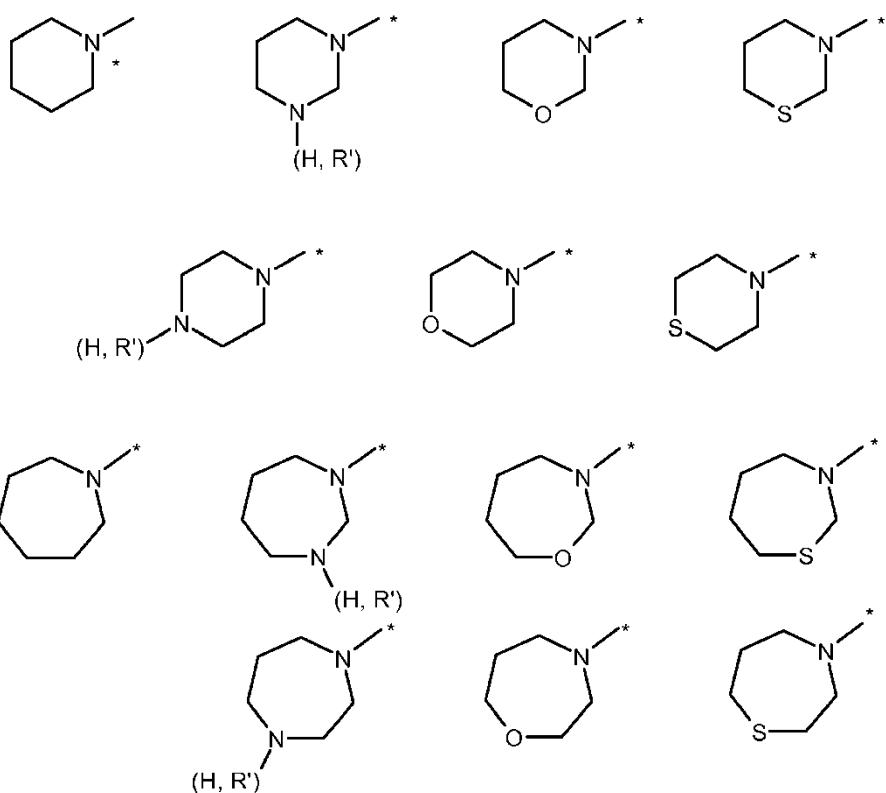


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



30 representa un grupo seleccionado entre:





5

estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y

estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';
- 15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 20 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-,

- 25 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

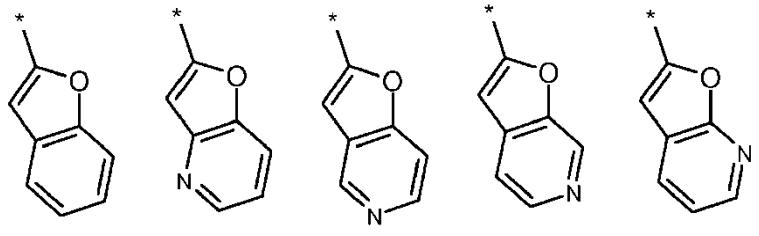
10 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-,

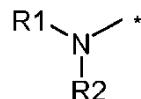
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

15 De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

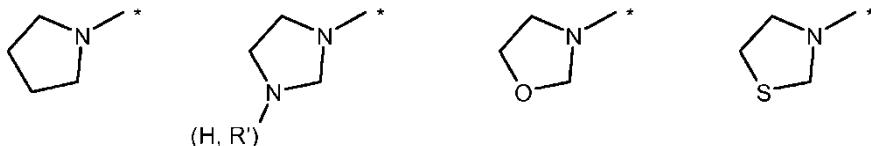
A representa un grupo seleccionado entre:



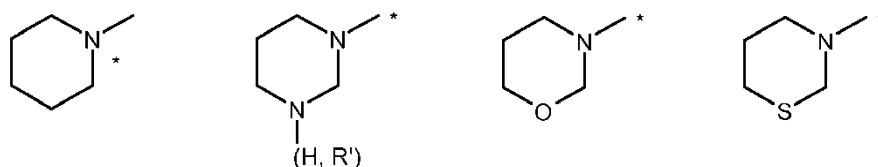
20 en los que uno o más sustituyentes R₃, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

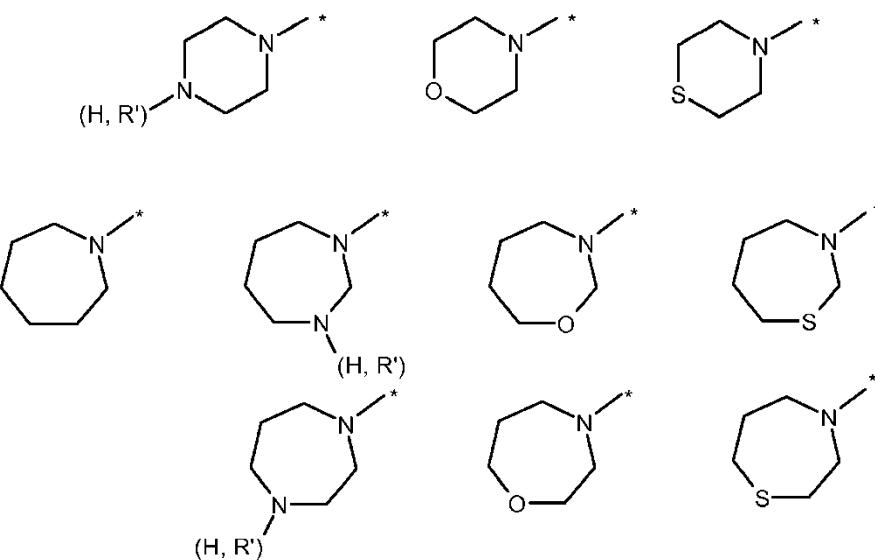


representa un grupo seleccionado entre:



25





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-;

estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)R';

estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquil, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

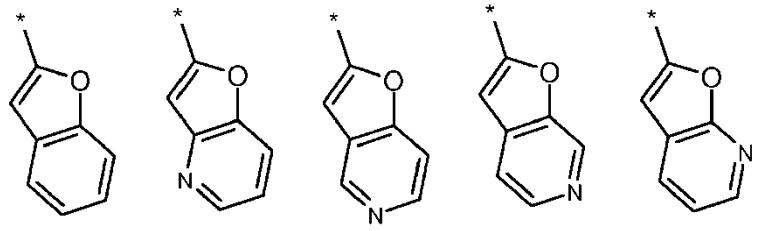
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

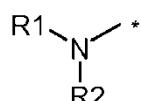
o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la tercera realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

- 5 A representa un grupo seleccionado entre:

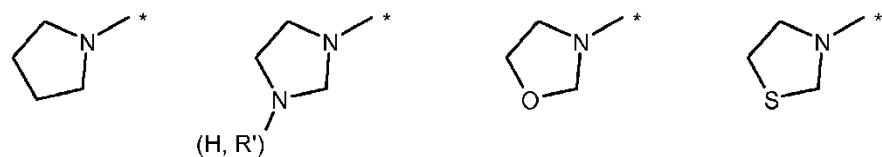


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

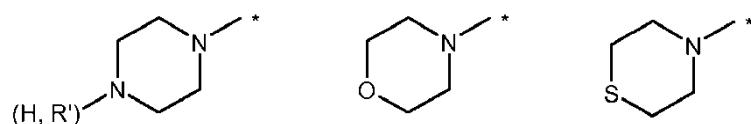
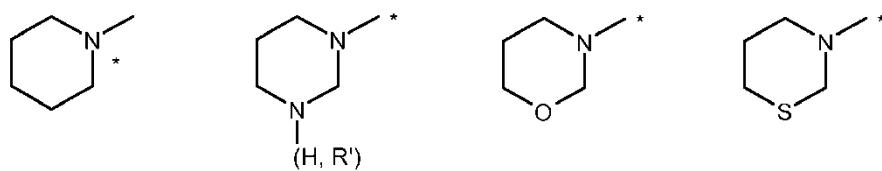


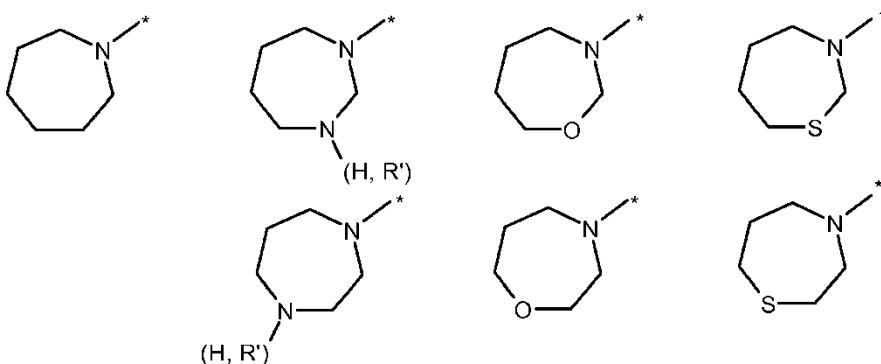
10

- representa un grupo seleccionado entre:



15





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-; y

5 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquил C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquил C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquил C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

15 estando dicho grupo alquил C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquил C₁-C₆-, haloalquил C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquил C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquiltril, cicloalquiltril C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

25 R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquiltril C₁-C₆-, haloalquiltril C₁-C₆-, alqueniltril C₂-C₆-, alquiniltril C₂-C₆-, cicloalquiltril C₃-C₁₀-, heterocicloalquiltril- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquiltril C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R';;

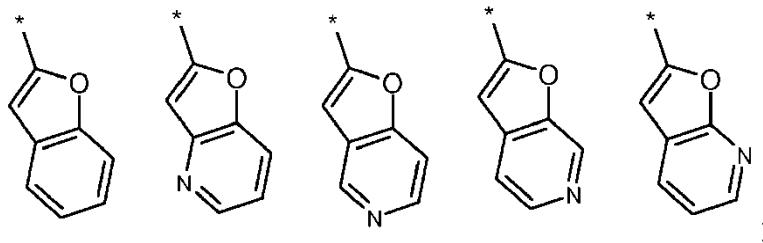
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

35 alquiltril C₁-C₆-, haloalquiltril C₁-C₆-;

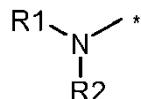
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

40 A representa un grupo seleccionado entre:

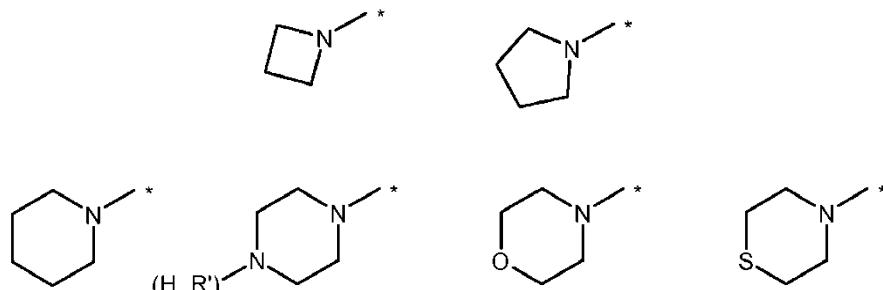


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

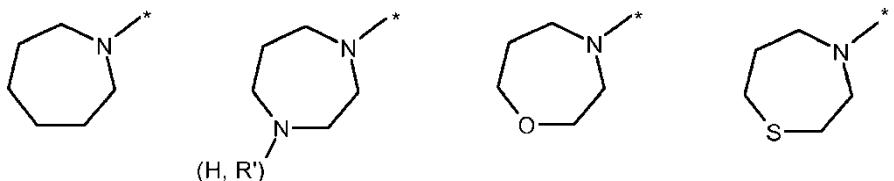


5

representa un grupo seleccionado entre:



10



15

estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C1-C6-, y

estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

20

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C1-C6-, alquenil C2-C6-, alquinil C2-C6-, cicloalquil C3-C10-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH2, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=ONH2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH2, -N(R')C(=O)NHR', -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH2, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)2R', -N(R')S(=O)2R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C1-C6-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C1-C6-S-, -S(=O)2NH2, -S(=O)2NHR', -S(=O)2N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)2R';

25

estando dicho grupo alquil C1-C6- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C1-C6-, halo-alcoxi C1-C6-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquil, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

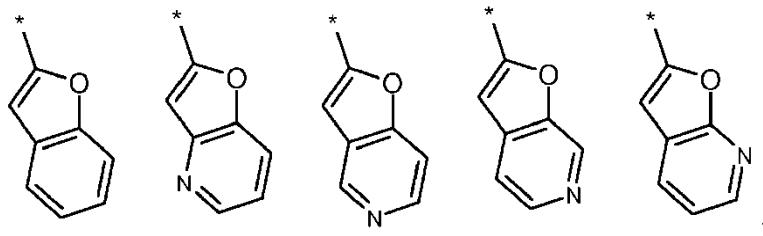
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

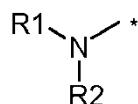
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con una variante de la cuarta realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

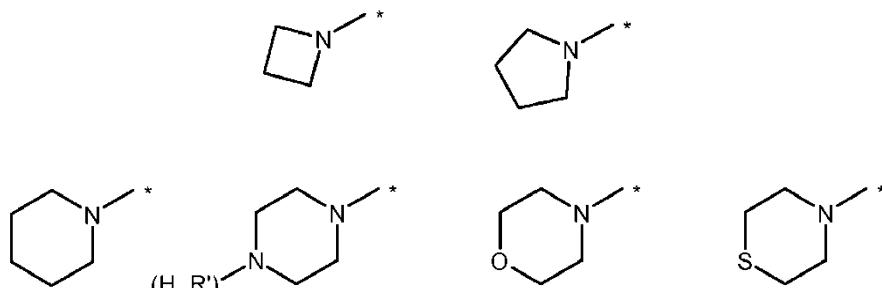
A representa un grupo seleccionado entre:



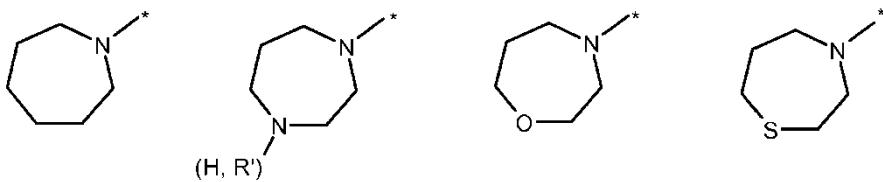
25 en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



representa un grupo seleccionado entre:



30



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y

5 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R", -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R", -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R", -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-,

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquil, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

25 R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)R", -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R";

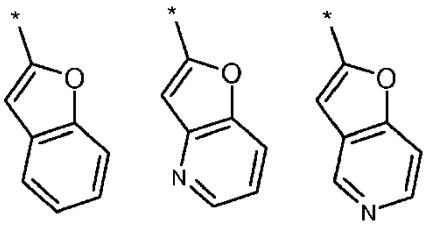
R' y R" representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

35 alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-,

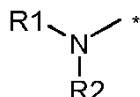
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una quinta realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

40 A representa un grupo seleccionado entre:

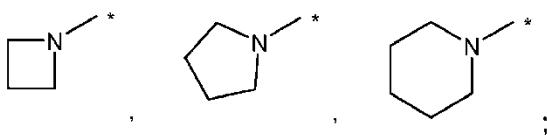


en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



5

representa un grupo seleccionado entre:



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre un grupo -OH y un HO-alquil C1-C6-; y

10 en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

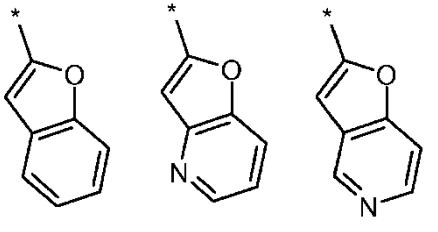
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquil C1-C6-, alcoxi C1-C6-;

R4 representa un átomo de hidrógeno.

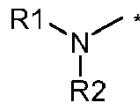
15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la quinta realización del primer aspecto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) anterior, en la que:

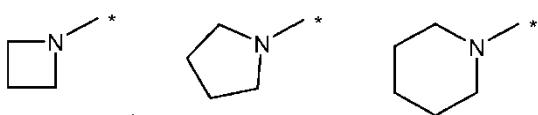
A representa un grupo seleccionado entre:



20 en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



representa un grupo seleccionado entre:



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

- 5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

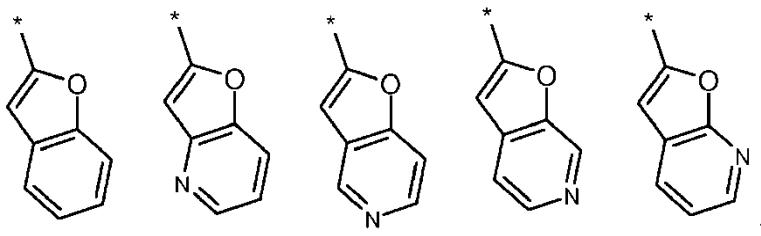
un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁-C₆-; alcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un átomo de hidrógeno;

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

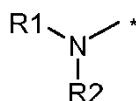
- 10 En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:

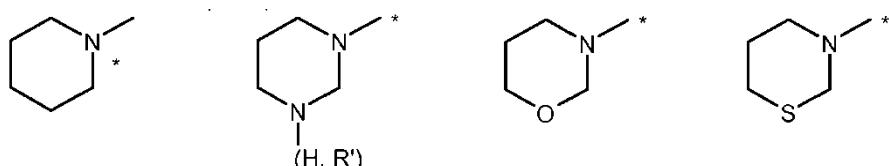
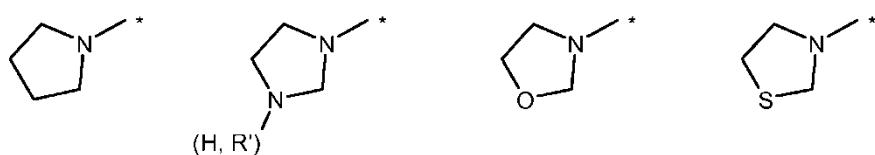


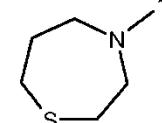
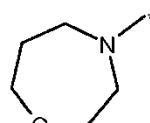
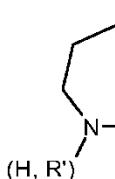
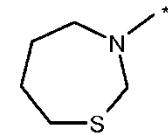
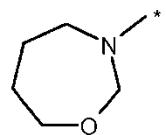
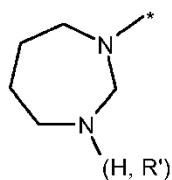
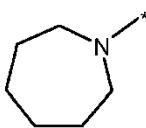
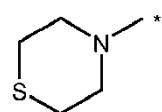
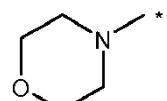
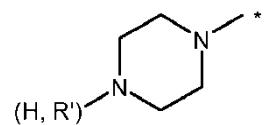
- 15 en los que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



- 20 representa un grupo seleccionado entre:





5 estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

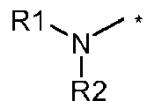
10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaryl-, heteroaril-
 sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂,
 -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR',
 -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR',
 -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂,
 -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-,
 -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR',
 -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)R';

15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

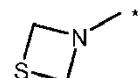
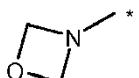
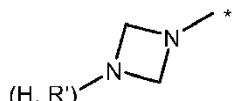
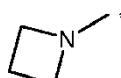
-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y

20 en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

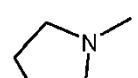
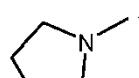
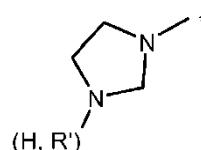
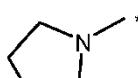
En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

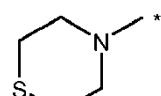
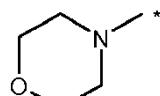
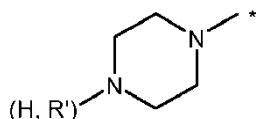
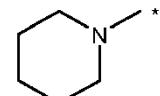
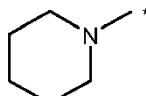
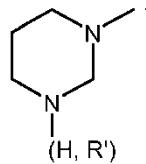
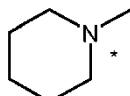


representa un grupo seleccionado entre:

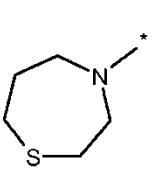
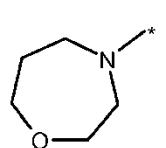
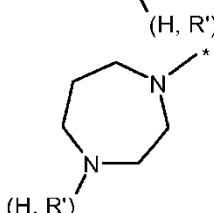
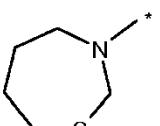
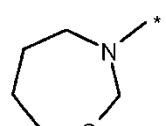
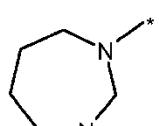
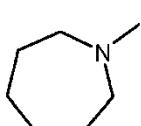


25





5



,

estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y

10 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)N(H)R", -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R", -N(R')S(=O)N(H)R", -N(R')S(=O)N(R')R", -N(H)S(=O)2R', -N(R')S(=O)2R', -N=S(=O)(R')R", -N=S(=O)2R', -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

20 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆;- y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

25 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)N(H)R", -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)2R', -N(R')S(=O)2R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R";

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R".

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

10 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R".

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R".

30 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R y R" representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

35 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

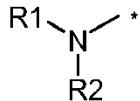
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

40 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

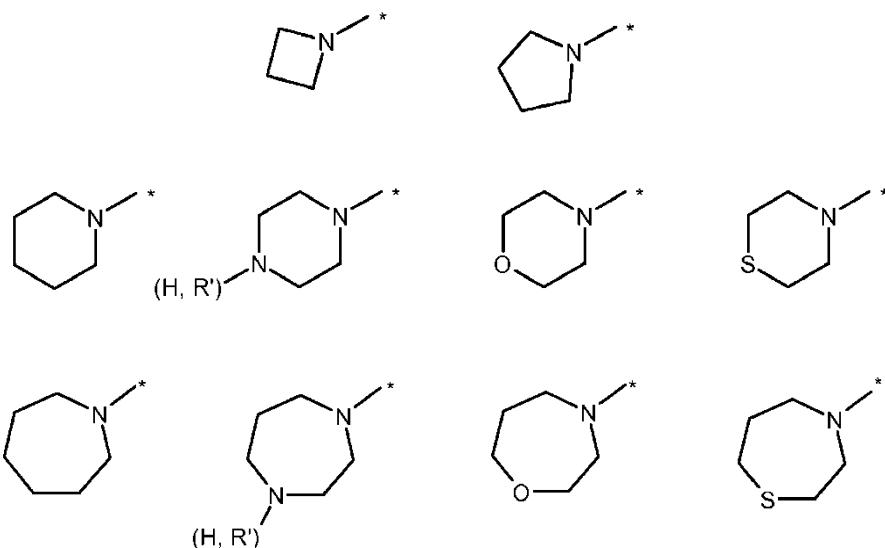
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

45 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



representa un grupo seleccionado entre:



5

estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

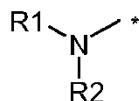
10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

20 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

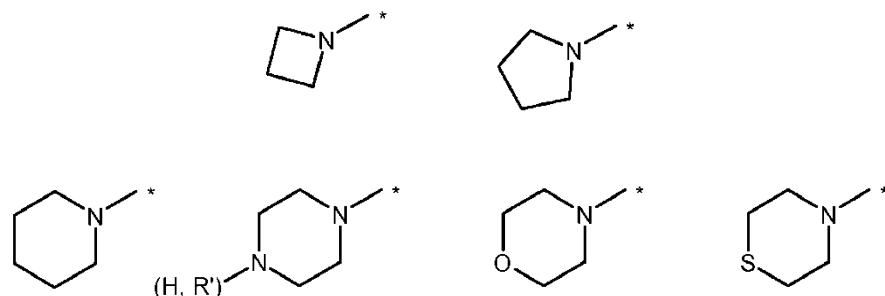
-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

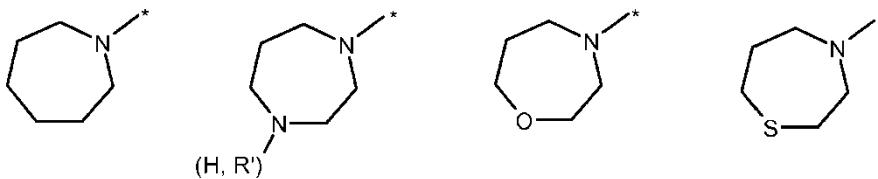
25 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



representa un grupo seleccionado entre:



30



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-;

5 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-
sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

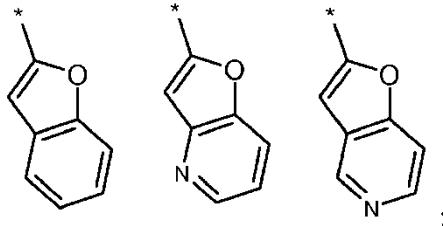
15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:

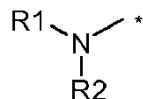


25 en los que uno o más sustituyentes R₃, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;

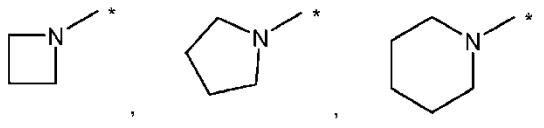
y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

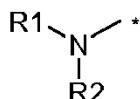


30 representa un grupo seleccionado entre:

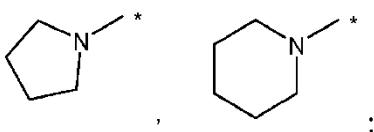


estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

- 5 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



representa un grupo seleccionado entre:



- 10 estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-.

- 20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquil, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

- 30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R'', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR'', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

- 35 alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

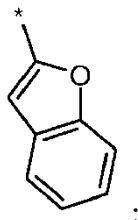
un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R' y R" representan, independientemente entre sí, un grupo alquil C₁-C₆-.

5 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:



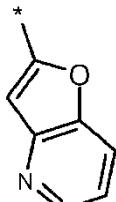
en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
10 en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

15 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo:



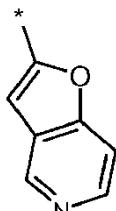
20 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

25 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo:



en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;

y

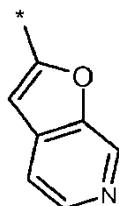
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo:



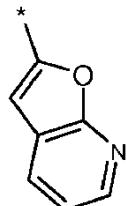
- 10 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo:



- 20 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A;
y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R4 representa un átomo de hidrógeno.

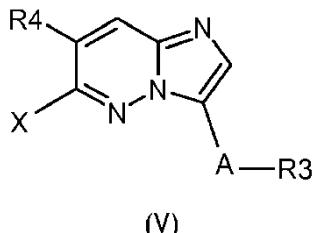
- 30 En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos,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

Se ha de entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general (I) anterior.

- 35 Todavía más concretamente, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (I) que se describen más adelante en el apartado de Ejemplos del presente texto.

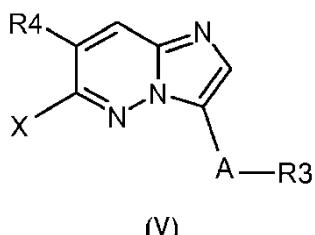
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención engloba procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas descritas en el apartado experimental del presente documento.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención engloba compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en particular, en el procedimiento descrito en el presente documento. En concreto, la presente invención engloba compuestos de fórmula general (V):



- 10 en la que A, R3 y R4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato, un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención engloba el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (V):



- 15 en la que A, R3 y R4 son como se han definido para la fórmula general (I) anterior, y X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato, un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Apartado experimental

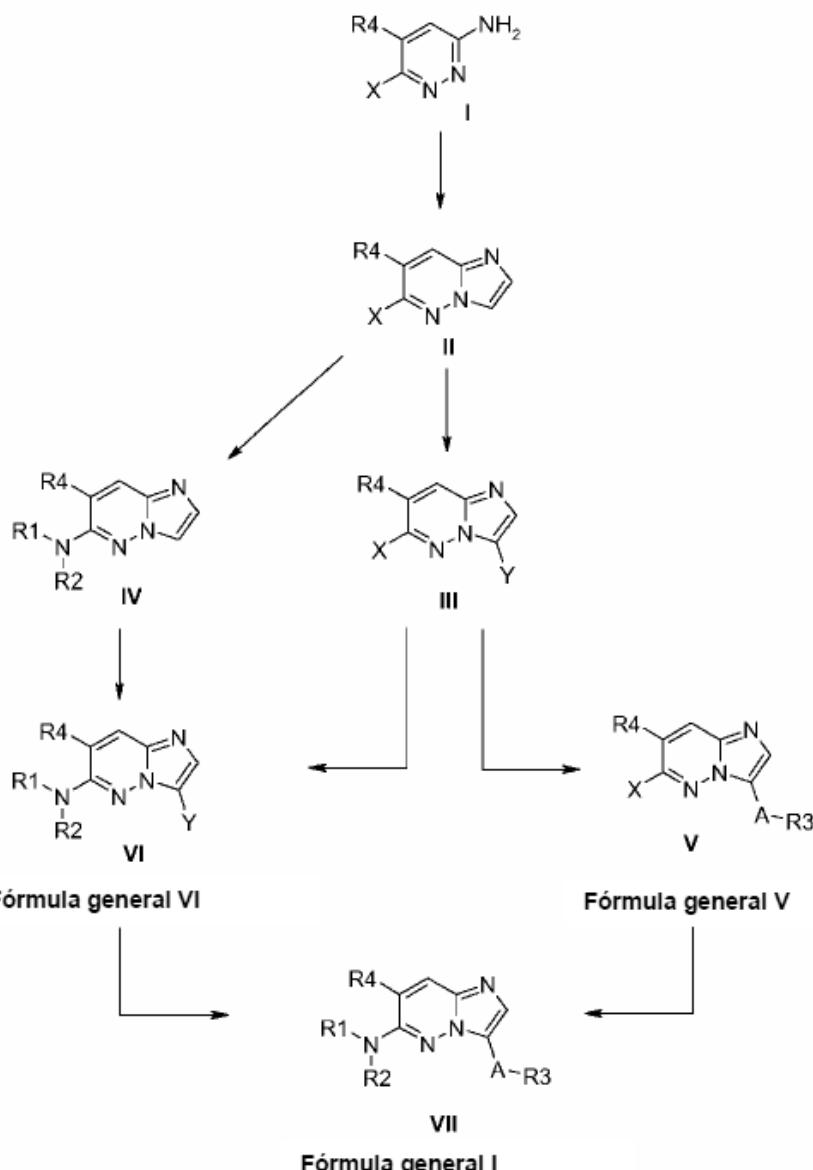
- 20 En la siguiente tabla, se enumeran las abreviaturas usadas en el presente párrafo y en el apartado de ejemplos.

Abreviatura	Significado
BINAP	(+/-)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
NaO ^t Bu	terc-butanolato de sodio
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
EM	espectroscopia de masas
Tr	tiempo de retención
h	hora
min	minuto
NMP	N-metilpirrolidinona
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento

El Esquema 1 y los procedimientos descritos a continuación ilustran vías sintéticas generales para la obtención de los compuestos de fórmula general (I) de la invención, y no pretenden ser limitantes. Es evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones ilustrado en el Esquema 1 puede modificarse de varias maneras. Por lo tanto, no se pretende que el orden de las transformaciones ilustradas en el Esquema 1 sea limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴ o A puede lograrse antes y/o después de las

5

transformaciones ilustradas. Dichas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalización, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Dichas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son muy conocidos para el experto en la materia (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, Wiley 1999). En los siguientes párrafos, se describen ejemplos específicos. Además, se pueden realizar dos o más etapas sucesivas sin tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción en "un recipiente", como es bien sabido por el experto en la materia.

Esquema 1:

10

La preparación de compuestos se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

15

A1) la 3-amino-6-halopirazina se convierte en 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina II;

A2) el producto de la etapa A1 se convierte en una 3-halo-6-haloimidazo [1,2-*b*]piridazina III;

A3) el producto de la etapa A2 se convierte mediante la reacción con un compuesto NHR^1R^2 en el compuesto de acuerdo con la fórmula general VI;

A4) el producto de la etapa A3 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general I;

o

B1) la 3-amino-6-halopirazina se convierte en 6-haloimidazo[1,2-*b*] piridazina II;

B2) el producto de la etapa B1 se convierte en una 3-halo-6-haloimidazo[1,2-*b*] piridazina III;

5 B3) el producto de la etapa B2 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general V;

B4) el producto de la etapa B3 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula I general;

o

C1) la 3-amino-6-halopirazina se convierte en 6-haloimidazo[1,2-*b*] piridazina II;

10 C2) el producto de la etapa C1 se convierte mediante la reacción con un compuesto NHR^1R^2 en una imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(R¹)-(R²)-amina IV;

C3) el producto de la etapa C2 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general VI;

C4) el producto de la etapa C3 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general I.

Dichas reacciones se pueden llevar a cabo de la siguiente manera:

A1) la 3-amino-6-halopirazina se hace reaccionar con cloroacetaldehído, dando 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina;

15 A2) el producto de la etapa A1 se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, dando una 3-bromo-6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina;

A3) el producto de la etapa A2 se convierte mediante la reacción con un compuesto NHR^1R^2 en una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig en una (3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(R¹)-(R²)-amina;

20 A4) el producto de la etapa A3 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico o un estannano que está opcionalmente sustituido por el radical A, dando el compuesto de acuerdo con la fórmula general I;

o

B1) la 3-amino-6-halopirazina se hace reaccionar con cloroacetaldehído, dando 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina;

B2) el producto de la etapa B1 se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, dando una 3-bromo-6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina;

25 B3) el producto de la etapa B2 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico que está opcionalmente sustituido con el radical A, dando el compuesto V;

B4) el producto de la etapa B3 se convierte mediante la reacción con un compuesto NHR^1R^2 en una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig en el compuesto de acuerdo con la fórmula general I;

o

30 C1) la 3-amino-6-halopirazina se hace reaccionar con cloroacetaldehído, dando 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina;

C2) el producto de la etapa C1 se convierte mediante la reacción con un compuesto NHR^1R^2 en una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig en una imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(R¹)-(R²)-amina;

C3) el producto de la etapa C2 se hace reaccionar con N-bromosuccinimida, dando una (3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(R¹)-(R²)-amina;

35 C4) el producto de la etapa C3 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico o un estannano que está opcionalmente sustituido con el radical A, dando el compuesto de acuerdo con la fórmula general I .

Los compuestos de la invención se preparan particularmente preferentemente mediante la vía de síntesis A1-A4.

Para proteger los grupos laterales, dichas vías de síntesis también se pueden preparar con el uso de grupos protectores. Dichas técnicas de grupos protectores son conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, a partir, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, Wiley 1999.

Las Etapas A1, B1 y C1 pueden llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el calentamiento con, por ejemplo, cloroacetaldehído de 60 a 130 °C, en particular de 100 a 130 °C, en *n*-butanol como disolvente y durante un período de 1 hora a 10 días, en particular, de 3 a 6 días.

La aminación (etapas A3, B4 y C2 respectivamente) se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el calentamiento con la amina apropiada de 90 a 180 °C, en particular, a 90 °C, durante un período de 1 hora a 72 horas, en particular, de 1 hora a 16 horas. El calentamiento puede tener lugar por medio de calentamiento convencional o bien por medio de radiación de microondas a través de un aparato adecuado. El uso de una base auxiliar tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o trietilamina no siempre es necesario. El uso de un disolvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, etanol, *n*-butanol o NMP no siempre es necesario. Es posible usar para la aminación, por ejemplo, la denominada reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. La reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con una de las referencias D. Zim, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, 5:2413-2415 (2003) o S. Ugaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, 68:452-459 (2003).

La reacción para dar los productos intermedios de 3-bromo (etapas A2, B2 y C3) puede tener lugar mediante la introducción del compuesto precursor en cloroformo y la adición de la *N*-bromosuccinimida a una temperatura de -5 a 30 °C, en particular de 0 a 10 °C, seguida de la reacción durante 1 hora a 2 días, en particular, de 5 a 15 horas, a una temperatura de 0 a 30 °C, en particular, de 15 a 25 °C. Sin embargo, las vías de síntesis alternativas para la preparación de los compuestos intermedios de 3-halo de la invención también son conocidas para el experto en la materia de la síntesis orgánica. Las Etapas A4, B3 y C4 pueden llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la introducción del compuesto precursor en dimetoxietano y la adición de un ácido borónico en presencia de una fuente de paladio (0), por ejemplo, bis(dibencilidenaacetona)paladio (0), de un ligando, por ejemplo, tri-*o*-tolilfosfina y de una base, por ejemplo, bicarbonato de sodio, y mediante el calentamiento a refljo durante 5 a 40 horas, en particular, de 10 a 20 horas.

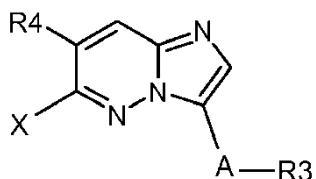
Cuando no se describe la preparación de los compuestos de partida, son conocidos o se pueden preparar en analogía con compuestos conocidos o procedimientos descritos en el presente documento.

Las mezclas de isómeros pueden fraccionarse mediante procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales en los isómeros tales como, por ejemplo, en los enantiómeros, diastereómeros o isómeros *E/Z*, siempre y cuando los isómeros no estén en equilibrio entre sí.

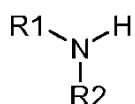
Síntesis de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

Los compuestos de fórmula general I en la que R¹, R², R³, R⁴ y A tienen el significado dado para la fórmula general (I), se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1. El Esquema 1 ilustra las principales vías que permiten variaciones en R¹, R², R³, R⁴ y A en diferentes etapas de la síntesis. Sin embargo, también se pueden usar otras vías para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común del experto en la materia de la síntesis orgánica.

De acuerdo con una realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, procedimiento que comprende la etapa de permitir que un producto intermedio de fórmula general (V):



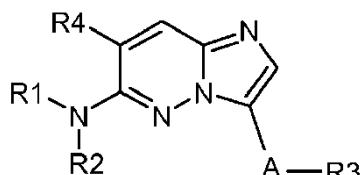
en la que A, R3 y R4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato, un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R1 y R2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, dando así un

compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que A, R1, R2, R3 y R4 son como se ha definido anteriormente.

Parte general

- 5 Los nombres químicos se generaron usando ACD/Name Batch Versión 12.01.

La liofilización se llevó a cabo en un liofilizador Christ Gamma 1-20.

La evaporación de NMP se llevó a cabo en una secadora de vacío centrífuga Zibus ZT-6.

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1:

- 10 Instrumento Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; Columna Acquity UPLC BEH C18 1, μm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %. gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99%; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μl; exploración DAD: 210-400 nm; ELS.

Procedimiento 2:

- 15 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μl; exploración DAD: 210-400 nm; ELS.

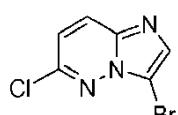
Procedimiento 3:

- 20 Instrumento MS: Waters ZQ; Instrumento de HPLC: Waters UPLC Acquity; Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50 mm x 2,1 mm, 1,7 μm; eluyente A: agua +ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); gradiente: 0,0 min de A al 99 %-1,6 min de A al 1 %-1,8 min de A al 1 %-1,81 min de A al 99 % - 2,0 min de A al 99 %; temperatura: 60 °C; caudal: 0,8 ml/min; Detección UV PDA 210-400 nm.

Productos intermedios

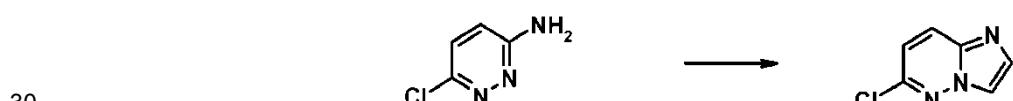
Producto intermedio 1

- 25 **3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina**



La 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina se sintetizó como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007/147646 o DE 10 2006 029 447, por ejemplo, de la siguiente manera:

Etapa 1: Preparación de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina:

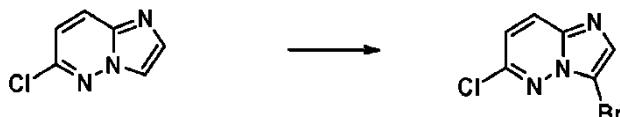


Se calentaron 50,0 g (38,6 mmol) de 3-amino-6-cloropiridazina junto con 4,7 ml (40 mmol) de cloracetaldehído (concentración del 55 % en agua) en 15 ml de *n*-butanol a 120 °C durante un período de 5 días. Una vez completada la reacción, se añadió la mezcla de reacción a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces

con acetato de etilo. A continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó al vacío. En la purificación final por cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,17 g (70 %) del producto deseado en forma de un sólido blanco amorf.

5 RMN de ^1H (CDCl_3 , almacenado sobre tamices moleculares): δ = 7,06 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,96 (d, 1H) ppm.

Etapa 2: Preparación de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina

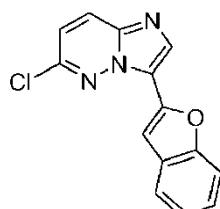


10 Se introdujeron 478 mg (3,11 mmol) de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en 10 ml de cloroformo en atmósfera de argón y, mientras se enfriaba en hielo, se añadieron 664 mg (3,73 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se mezcló la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo y, después de la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces más con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio. En la eliminación final del disolvente al vacío, se aisló el producto deseado con un rendimiento cuantitativo en forma de un sólido blanco amorf que se empleó sin más purificación cromatográfica en reacciones posteriores.

15 RMN de ^1H (CDCl_3 , almacenado sobre tamices moleculares): δ = 7,12 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,90 (d, 1H) ppm.

Producto intermedio 2

3-(1-Benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina



20 Se suspendieron 130,9 g (59,8 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina en 508 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 10,1 g (62,8 mmol) de ácido 2-benzofuranilborónico, 2,76 g (2,29 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y 19,0 g (179 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla obtenida se calentó hasta 100°C durante 24 h.

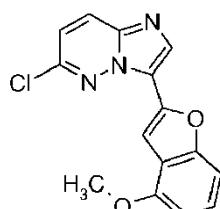
25 Se añadieron 400 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, se digirió el material sólido obtenido en 40 ml de una mezcla de diclorometano y metanol (8:2), se separó por filtración y se secó al vacío, proporcionando 5,42 g (44 %) del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,23 - 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,33 - 8,40 (m, 2H).

30 CLEM (Método 1): $\text{Tr} = 1,35 \text{ min}$; EM (ESIpos) $m/z = 270 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Producto intermedio 3

6-Cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



35 La 6-chloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 1,68 g (7,22 mmol) de producto intermedio 1, proporcionando el 43 % de un material sólido.

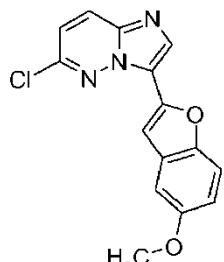
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 3,96 (3H), 6,85-6,91 (1H), 7,25-7,38 (2H), 7,52-7,59 (2H), 8,37-8,43

(2H).

CLEM (Método 1): Tr = 1,31 min; EM (ESIpos) m/z = 300 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4

6-Cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



5

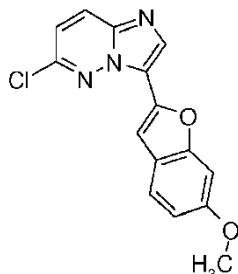
La 6-cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 1,74 g (7,5 mmol) del producto intermedio 1, proporcionando el 45 % de un material sólido.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,81 (3H), 6,91-6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,50-7,60 (3H), 8,35-8,42 (2H).

CLEM (Método 1): Tr = 1,29 min; EM (ESIpos) m/z = 300 [M+H]⁺.

10 Producto intermedio 5

6-Cloro-3-(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



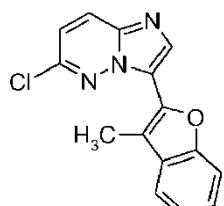
La 6-cloro-3-(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 1,68 g (7,2 mmol) de producto intermedio 1, produciendo el 53 % de un material sólido.

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38 (1H).

CLEM (Método 1): Tr = 1,30 min; EM (ESIpos) m/z = 300 [M+H]⁺.

Producto intermedio 6

6-Cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

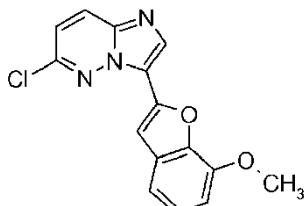


20

La 6-cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 174 mg (0,75 mmol) de producto intermedio 1, produciendo el 24 % de un material sólido.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38 (1H).

25 CLEM (Método 1): Tr = 1,30 min; EM (ESIpos) m/z = 300 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7**6-Cloro-3-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

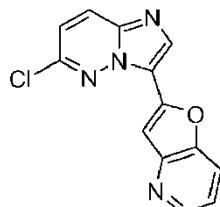
5 Se enfrió una mezcla de 500 mg (3,38 mmol) de 7-metoxi-1-benzofuran en THF seco (30 ml) hasta -78 °C. Se añadieron 3,2 ml (5 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -78 °C. Se añadieron 1,37 ml (5 mmol) de cloruro de tributilestaño. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

10 Se añadió cuidadosamente metanol y se evaporó el disolvente. El resto obtenido se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, produciendo 1,3 g de producto en bruto del correspondiente 2-estanilbenzofuran, que se usó sin purificación adicional.

15 En una atmósfera inerte, se agitaron 506 mg (2,2 mmol) del producto intermedio, 1,1 g (2,3 mmol) del 2-estanilbenzofuran en bruto, 41 mg (0,22 mmol) de yoduro de cobre (I) y 76 mg (0,11 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 18 ml de THF durante la noche a 85 °C en un tubo a presión sellado. Se evaporó el disolvente, se digirió el sólido obtenido en metanol y se separó por filtración. El resto de sólido se sometió a cromatografía ultrarrápida, produciendo 282 mg (39 %) del compuesto del título en forma del material sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,99 (3H), 7,02 (1H), 7,23 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,62 (1H), 8,37-8,43 (6H).

CLEM (Método 1): Tr = 1,29 min; EM (ESIpos) m/z = 300 [M+H] $^+$.

20 Producto intermedio 8**6-Cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

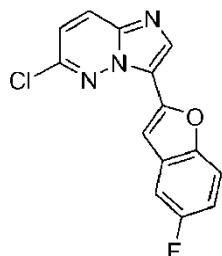
La 6-cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 6 a partir de 1,14 g (4,92 mmol) de producto intermedio 1 al 51 % de rendimiento de un material sólido.

25 CLEM (Método 2): Tr = 0,85 min; EM (ESIpos) m/z = 271 [M+H] $^+$

Producto intermedio 9**6-Cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

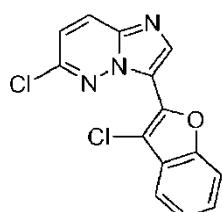
30 La 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 6 a partir de 314 mg (1,35 mmol) de producto intermedio 1, produciendo el 62 % de un material sólido.

CLEM (Método 2): Tr = 0,60 min; EM (ESIpos) m/z = 271 [M+H] $^+$.

Producto intermedio 10**6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

5 La 6-cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 6 a partir de 513 mg (2,21 mmol) de producto intermedio 1, produciendo un material sólido .

CLEM (Método 2): Tr = 1,34 min; EM (ESIpos) m/z = 288 [M+H]⁺.

Producto intermedio 11**6-Cloro-3-(3-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

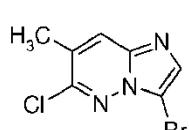
10 La 6-cloro-3-(3-chloro-1 benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 6 a partir de 219 mg (0,94 mmol) de producto intermedio 1, produciendo el 62 % de un material sólido.

CLEM (Método 2): Tr = 1,38 min; EM (ESIpos) m/z = 304 [M+H]⁺.

Producto intermedio 12**6-Cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

15 La 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 6 a partir de 262 mg (1,13 mmol) de producto intermedio 1, produciendo 500 mg de un material sólido que se usó como producto en bruto.

CLEM (Método 2): Tr = 1,37 min; EM (ESIpos) m/z = 288 [M+H]⁺.

20 Producto intermedio 13**3-Bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina**

Etapa 1: a una suspensión de 10 g (61,4 mmol) de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina en 33 ml de etanol, se añadieron 33,3 ml (6.750 mmol) de una solución acuosa de amoniaco (26 % v/v). La mezcla se calentó en un autoclave (Berghof RHS175) a 120 °C/2.000 kPa durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el disolvente, dando 12 g de un material en bruto que se usó directamente en la etapa 2.

Etapa 2: se suspendió el material en bruto de la etapa 1 en *n*-butanol. Se añadieron 10,3 ml (87 mmol) de una solución acuosa al 55 % de cloroacetaldehído. Se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h. Despues de enfriar hasta la temperatura ambiente, se separó el precipitado formado por filtración y se secó al vacío, dando 7,2 g del regioisómero no deseado 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina contaminado con aprox. un 25 % del regioisómero deseado 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina. Se aislaron 90,8 g del regioisómero deseado 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina del licor madre despues de la evaporación del disolvente con una pureza del 88 %, junto con el otro regioisómero como contaminante principal. Este material se usó sin mayor purificación en la etapa 3.

Etapa 3: se disolvió el material de la etapa 3 que contenía el regioisómero deseado como producto principal en 60 ml de ácido acético. Se añadieron lentamente 3,54 ml (68,7 mmol) de bromo gota a gota. Se agitó la suspensión resultante durante 1,5 h a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con ácido acético y metil-*terc*-butiléter. Se obtuvieron 0,81 g de un material sólido.

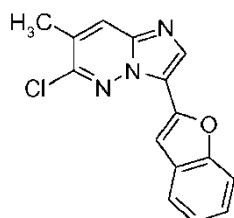
Se purificaron 0,5 g de este material mediante HPLC preparativa, dando 90 mg del compuesto del título (rendimiento del 8,4 % en 3 etapas, calculado basándose en el material en bruto disponible a partir de la etapa 3, suponiendo un rendimiento similar de la purificación por HPLC final para el producto en bruto entero) en forma de material sólido.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,42 (3H), 7,89 (1H), 8,21 (1H).

CLEM (Método 2): Tr = 1,00 min; EM (ESIpos) m/z = 247 [M+H]⁺.

Producto intermedio 14

3-(1-Benzofuran-2-il)-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina

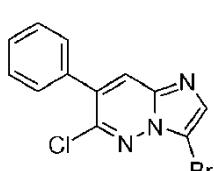


La 3-(1-benzofuran-2-il)-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 400 mg (0,81 mmol) de producto intermedio 13, produciendo 460 mg de un material sólido que se usó sin purificación adicional.

CLEM (Método 2): Tr = 1,41 min; EM (ESIpos) m/z = 284 [M+H]⁺.

25 Producto intermedio 15

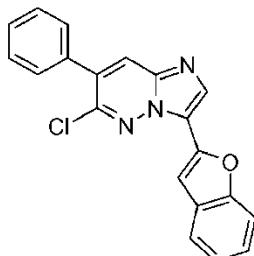
3-Bromo-6-cloro-7-fenylimidazo[1,2-*b*]piridazina



A partir de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amina (documento WO2007/03831), se preparó el compuesto del título de forma análoga al producto intermedio 13 usando dietilacetato de cloroacetaldehído en lugar de cloroacetaldehído (etapa 2).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 7,48-7,61 (5H), 8,04 (1H), 8,30 (1H).

CLEM (Método 2): Tr = 1,24 min; EM (ESIpos) m/z = 308 [M+H]⁺.

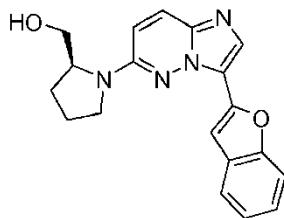
Producto intermedio 16**3-(1-Benzofuran-2-il)-6-cloro-7-fenylimidazo[1,2-*b*]piridazina**

La 3-(1-benzofuran-2-il)-6-chloro-7-fenylimidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó de forma análoga al producto intermedio 2 a partir de 500 mg (0,81 mmol) de producto intermedio 15, dando 435 mg de un material sólido que se usó sin purificación adicional.

CLEM (Método 2): Tr = 1,58 min; EM (ESIpos) m/z = 345 [M+H]⁺.

Ejemplos**Ejemplo 1, Procedimiento A**

10 {*(2S*)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]pirrolidin-1-il}metanol 2-



A una mezcla de 40,5 mg (0,15 mmol) de 3-(1-benzofuran-2-il)-6-chloroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 25 mg (0,195 mmol) de diisopropiletilamina en 1 ml de 1-butanol, se añadieron 21 mg (0,22 mmol) de (*2S*)-pirrolidin-2-ilmetanol en 0,3 ml de NMP. La mezcla se agita a 120 °C durante 8 h. Se añadieron 16 mg (0,16 mmol) de (*2S*)-pirrolidin-2-ilmetanol en 0,2 ml de NMP y se continuó con la agitación a 120 °C durante 8 h. Una vez más, se añadieron 16 mg (0,16 mmol) de (*2S*)-pirrolidin-2-ilmetanol en 0,2 ml de NMP y se prosiguió con la agitación a 120 °C durante 8 h.

Se concentró la mezcla resultante por evaporación hasta un volumen de aprox. 1 ml. Se añadió DMSO, dando lugar a un volumen total de 2 ml. La mezcla resultante se purificó por medio de HPLC preparativa, produciendo 16 mg (32 %) del compuesto del título en forma de material sólido.

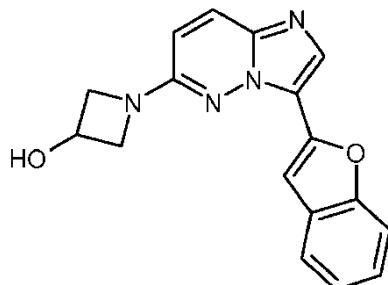
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,92-2,13 (4H), 3,39-3,50 (2H), 3,58-3,70 (2H), 4,14 (1H), 4,87 (1H), 7,01 (1H), 7,21-7,32 (2H), 7,57-7,61 (2H), 7,67 (1H), 7,92 (1 H), 7,97 (1 H).

CLEM (Método 3): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

Los ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de forma análoga al procedimiento A.

Tabla 1:

Ejemplo	Estructura	Nombre	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]	EMCL Tr [min]	EMCL (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	EMCL EM Método
2		{(2R)-1-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]piperidin-2-yl}metanol	1,92-2,13 (4H), 3,40-3,51 (2H), 3,58-3,70 (2H), 4,14 (1H), 4,87 (1H), 7,01 (1H), 7,21-7,32 (2H), 7,56-7,61 (2H), 7,65-7,69 (1H), 7,92 (1H), 7,97 (1H)	1,01	335	3
3		1-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]piperidin-3-ol	1,91-2,01 (1H), 2,02-2,15 (1H), 3,46 (1H), 3,59-3,68 (3H), 4,45 (1H), 5,05 (1H), 6,93 (1H), 7,21-7,32 (2H), 7,56-7,62 (2H), 7,68-7,72 (1H), 7,92 (1H), 7,96 (1H)	0,91	321	3
4		(3R)-1-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]piperidin-3-ol		1,02	335	3
5		{1-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]piperidin-3-yl}methanol	1,16-1,31 (1H), 1,45-1,59 (1H), 1,70-1,87 (3H), 2,80 (1H), 3,04-3,13 (1H), 3,30-3,37 (1H), 3,38-3,46 (1H), 4,13 (1H), 4,37 (1H), 4,72 (1H), 7,21-7,32 (3H), 7,59 (1H), 7,63-7,68 (2H), 7,93 (1H), 7,99 (1H)	1,07	349	3

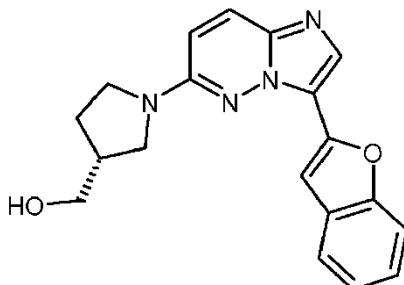
Ejemplo 6**1-[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]azetidin-3-ol**

5 A 0-5 °C, se añadieron 121,9 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de azetidin-3-ol (1:1) a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhídrico. Después de 5 min de agitación, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente.

10 Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC, proporcionando 17 mg (10 %) de producto.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,85-3,93 (2H), 4,32-4,40 (2H), 4,59-4,71 (1H), 5,73-5,79 (1H), 6,74-6,80 (1H), 7,21-7,34 (2H), 7,55-7,62 (2H), 7,67-7,73 (1H), 7,92-7,98 (1H), 7,98-8,02 (1H).

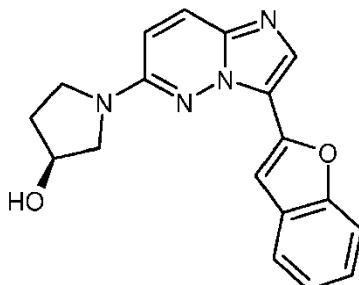
CLEM (Método 2): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos) m/z = 307 [M+H]⁺.

Ejemplo 7**{(3*R*)-1-[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]metanol}**

Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 135 mg (1,34 mmol) de (3*R*) pirrolidin-3-ilmetanol y 112,1 mg (1,34 mmol) de bicarbonato de sodio en 4,0 ml de butan-1-ol 72 horas a 150 °C. Se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 92 mg (48 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,77-1,87 (1H), 2,03-2,13 (1H), 2,45-2,54 (1H y la señal de DMSO), 3,31-3,37 (1H), 3,41-3,57 (3H), 3,59-3,69 (2H), 4,73-4,79 (1H), 6,92 (1H), 7,22-7,32 (2H), 7,57 (2H), 7,68-7,72 (1H), 7,91 (1H), 7,96 (1H).

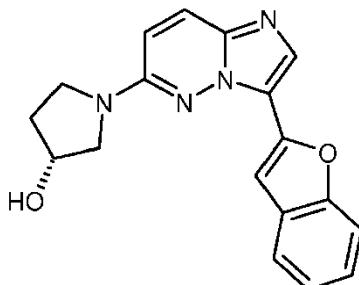
CLEM (Método 2): Tr = 0 94 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

Ejemplo 8**(3S)-1-[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol**

5 Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 116,3 mg (1,34 mmol) de (3S)-pirrolidin-3-ol y 112,1 mg (1,34 mmol) de bicarbonato de sodio en 4,0 ml de butan-1-ol 72 horas a 150 °C. Se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 22 mg (12 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,92-2,00 (1H), 2,04-2,14 (1H), 3,44-3,50 (1H), 3,64 (3H), 4,43-4,49 (1H), 5,01-5,08 (1H), 6,92-6,97 (1H), 7,21-7,32 (2H), 7,58 (2H), 7,69-7,73 (1H), 7,91 (1H), 7,97 (1H).

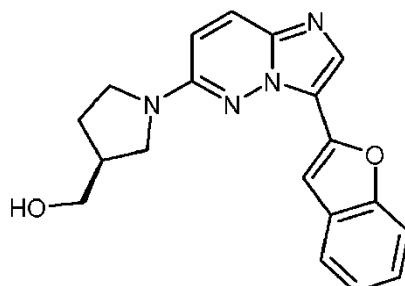
CLEM (Método 2): Tr = 0,89 min; EM (ESIpos) m/z = 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 9**(3R)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol**

15 Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 206,2 mg (1,67 mmol) de (3R)-pirrolidin-3-ol en 5,0 ml de butan-1-ol 72 horas a 150 °C. Se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 23 mg (13 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,90-2,02 (1H), 2,02-2,16 (1H), 3,43-3,50 (1H), 3,59-3,70 (3H), 4,42-4,49 (1H), 5,02-5,06 (1H), 6,91-6,97 (1H), 7,21-7,33 (2H), 7,59 (2H), 7,68-7,74 (1H), 7,90-7,95 (1H), 7,97 (1H).

CLEM (Método 2): Tr = 0,87 min; EM (ESIpos) m/z = 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 10**{(3S)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol} metanol**

Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 183,7 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de (3S)-pirrolidin-3-ilmetanol (1:1) y 186,9 mg (2,23 mmol) de bicarbonato de sodio en 4,0 ml de butan-1-ol 72 horas a 150 °C. Se retiró el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 65 mg (35 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,80-1,90 (1H), 2,06-2,16 (1H), 2,46-2,58 (1H y la señal de DMSO),

3,34-3,40 (1H), 3,43-3,61 (3H), 3,62-3,72 (2H), 4,75-4,80 (1H), 6,93-6,98 (1H), 7,24-7,35 (2H), 7,60 (2H), 7,70-7,74 (1H), 7,92-7,96 (1H), 7,99 (1 H).

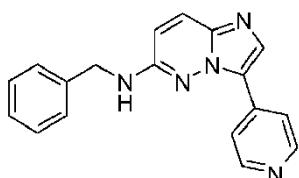
CLEM (Método 2): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

Compuestos de referencia

5 Ejemplo R1, Procedimiento B

N-Bencil-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

(Ejemplo 102 del documento WO 2007/013673)



10 Se calentaron 70 mg (0, 26 mmol, 80 % de pureza) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, 42 mg (0,39 mmol) de bencilamina, 4,8 mg (0,005 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, 6,5 mg (0,01 mmol) de (Rac)-BINAP y 50 mg (0,52 mmol) NaO^tBu a 100 °C durante la noche en 2 ml de DMF.

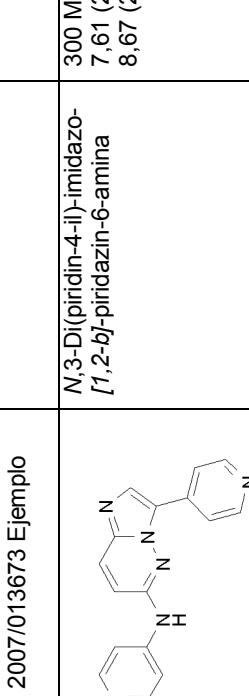
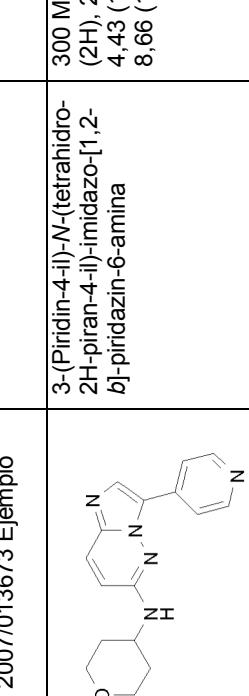
Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se evaporaron las capas orgánicas combinadas y se purificó el producto en bruto obtenido mediante HPLC, produciendo 31 mg (39 %) del compuesto del título en forma de material sólido.

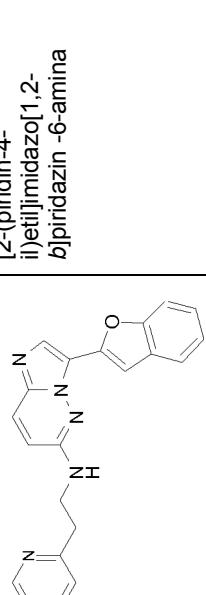
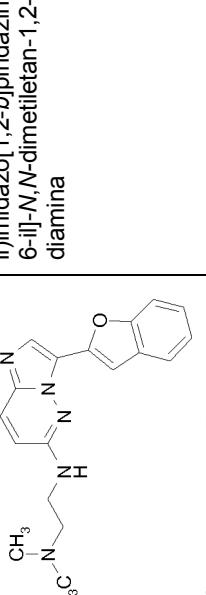
15 RMN de ¹H 300 MHz, Cloroformo-d, δ [ppm] = 4,64 (2H), 4,85-4,95 (1H), 6,59 (1H), 7,30-7,49 (4H), 7,75 (1H), 7,90 (2H), 7,97 (1H), 8,60 (2H).

CLEM (Método 1): Tr = 0,64 min; EM (ESIpos) m/z = 302 [M+H]⁺.

Los compuestos de referencia que figuran en la Tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento B.

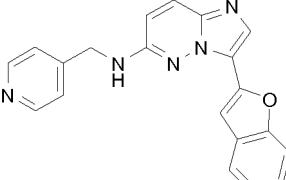
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Nombre	^1H RMN	EMCL Tr [min] (Método)	EMCL EM (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
R2		<i>N</i> -Fenil-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-amina	300 MHz Cloroformo-d, δ [ppm] = 6,67 (1H), 6,81 (1H), 7,13-7,22 (1H), 7,37-7,47 (2H), 7,51-7,58 (2H), 7,86 (1H), 8,02-8,08 (3H), 8,68 (2H)	0,65 (1)	288	35
	WO 2007/013673 Ejemplo 47					
R3		<i>N</i> -Ciclohexil-3-(piridin-4-il)-imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-amina	300 MHz, Cloroformo-d, δ [ppm] = 1,18-1,58 (4H), 1,64-1,94 (4H), 2,13-2,32 (2H), 3,64-3,93 (1H), 4,36 (1H), 6,49 (1H), 7,70 (1H), 7,99 (1H), 8,05-8,13 (2H), 8,62-8,71 (2H)	0,72 (1)	294	55
	WO 2007/013673 Ejemplo 44					
R4		<i>N</i> ,3-Di(piridin-4-il)-imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-amina	300 MHz, Cloroformo-d, δ ppm] = 6,93 (1H), 7,61 (2H), 7,87 (1H), 7,96-8,00 (3H), 8,39 (2H), 8,67 (2H)	0,43 (1)	289	41
	WO 2007/013673 Ejemplo 106					
R5		3-(Piridin-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-6-amina	300 MHz, Cloroformo-d, δ [ppm] = 1,55-1,71 (2H), 2,21 (2H), 3,53-3,69 (2H), 3,97-4,14 (3H), 4,43 (1H), 6,52 (1H), 7,74 (1H), 7,97-8,08 (3H), 8,66 (1H)	0,52 (1)	296	48
	WO 2007/013673 Ejemplo 16					

(Continuación)						
Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN			
R6		3-(1-Benzofuran-2-yl)-N-[2-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]amine	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 3,21 (2H), 3,75-3,86 (2H), 6,79 (1H), 7,25-7,35 (3H), 7,37 (1H), 7,43 (1H), 7,60-7,66 (2H), 7,73 (1H), 7,74-7,79 (1H), 7,83 (1H), 7,95 (1H), 8,60-8,64 (1H)	EMCL Tr [min] (Método)	EMCL EM (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
				0,85 (2)	356	6
WO 2007/025540 Ejemplo 5.18						
R7		N-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]-N,N-dimethyltetan-1,2-diamine	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 2,32 (6H), 2,67 (2H), 3,54 (2H), 6,87 (1H), 7,27 (3H), 7,61-7,65 (2H), 7,67 (1H), 7,83 (1H), 7,94 (1H)	0,72 (2)	322	28
WO 2007/025540 Ejemplo 5.250						

El compuesto de referencia dado en la Tabla 3 se preparó de forma análoga al procedimiento B. El tiempo de retención presentado en la Tabla 3 se generó usando el Procedimiento de EMCL 2.

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H-NMR	EMCL Tr [min]	EMCL EM (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
R8		3-(1-Benzofuran-2-yl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-amina	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 4,66 (2H), 6,93 (1H), 7,08 (1H), 7,28 (2H), 7,49-7,53 (2H), 7,56-7,60 (1H), 7,61-7,66 (1H), 7,88-7,93 (2H), 7,96 (1H), 8,53-8,59 (2H)	0,76	342	11

- 5 Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia. Del mismo modo, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

- 10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que las necesite. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite tratamiento para la afección o enfermedad en particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones en concordancia con la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afectará negativamente a los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre la afección que se está tratando en particular. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma farmacéutica unitaria eficaz convencional, incluyendo las preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporalizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.
- 15 20 25 30 35
- Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, grageas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo normal de gelatina de cubierta dura o blanda que contenga, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.
- En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden formar en comprimidos con bases para comprimido convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar en la separación y disolución del comprimido tras la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de trágacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de comprimidos y evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y los punzones de comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, de calcio o de cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los

- comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos.
- Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como semilla de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxetilenosorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.
- Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.
- Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente y un conservante, tal como metil- y propil-parabenos, y agentes aromatizantes y colorantes.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitoneal, en dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente, en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, disolución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, 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-dioxolano-4-metanol, éteres tales como polí(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, meticelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa o carboximetylcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.
- Los aceites ilustrativos que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos que proceden del petróleo, o de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo y de olefinas, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, de olefinas, de éter y de monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polí(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolinas, así como mezclas.
- Las composiciones parenterales de la presente invención normalmente contendrán del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 25 % en peso del principio activo en solución. También se pueden usar ventajosamente conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo de dicha formulación varía preferentemente del aproximadamente 5% al aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el HLB anterior, o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado.
- Los tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos con polietilenosorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno

con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica,

5 metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátilo de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, 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 polioxietilensorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa.

10 Además, convencionalmente, se emplean como disolventes o medios de suspensión aceites no volátiles estériles. Con dicho fin, se puede emplear cualquier aceite insípido, no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico.

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

20 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar la 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 son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Dichos parches se pueden construir para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

25 Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, de microesferas poliméricas y de gel polimérico, que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánico. La construcción y uso de los dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente en el cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

30 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales farmacéuticamente aceptables de formación de composiciones, denominados, en general, vehículos o diluyentes, según sea necesario o se deseé. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en las formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia: Powell, M. F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311 ; Strickley, R. G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349 ; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

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

40 **agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

45 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

50 **adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

55 **propulsores en aerosol** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ y CCIF_3);

- agentes de desplazamiento del aire** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- 5 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- 10 **materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tampón (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- 15 **agentes portadores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de goma arábiga, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato disódico y ácido edético);
- colorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, Rojo FD&C n.º 3, Rojo FD&C n.º 20, Amarillo FD&C n.º 6, Azul FD&C n.º 2, Verde D&C n.º 5, Naranja D&C n.º 5, Rojo D&C n.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- 20 **agentes aclaradores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);
- agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y acetato-ftalato de celulosa);
- 25 **aromatizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina);
- humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 30 **bases para pomadas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada polietilenglicólica, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidílicos, céfalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 35 **plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua pura, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 40 **agentes que aportan rigidez** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 45 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);
- agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín,

metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);

5 **aglutinantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

10 **diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de revestimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y goma laca);

15 **excipientes para la compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);

disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón);

20 **deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

25 **agentes para dar brillo a los comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnaúba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes tonificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro de sodio);

30 **agentes potenciadores de la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma de tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilenoxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

35 Solución IV estéril: se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua inyectable estéril, y ajustando 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 en forma de una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.

40 Polvo liofilizado para la administración IV: se puede preparar una preparación estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención en forma de un polvo liofilizado; (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300-3.000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa estéril inyectable al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye posteriormente con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra en forma de bolo IV o por infusión IV durante 15-60 minutos.

Suspensión intramuscular: se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

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

45 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico.

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

- 5 Cápsulas de gelatina blandas: se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digestible, tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol, para preparar una mezcla medicinal miscible con el agua.
- 10 Comprimidos: se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 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. Para aumentar la palatabilidad, mejorar el aspecto y la estabilidad, o retrasar la absorción, se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados.
- 15 Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata: se trata de formas sólidas de dosificación oral obtenidas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Dichas unidades se toman oralmente sin agua para la disolución y la administración inmediatas de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contenga ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Dichos líquidos se solidifican en comprimidos o comprimidos oblongos sólidos mediante técnicas de liofilización y de extracción en estado sólido.
- 20 Los compuestos farmacéuticos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o con componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Terapias de combinación

La presente invención también se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden:

- 25 - Uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) anterior, 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; y
- uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes anticancerígenos quimioterapéuticos.
- 30 La expresión "agentes quimioterapéuticos contra el cáncer" incluye, pero sin limitación, 1311-chTNT, abarélix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabin, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelin, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatin, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gentuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, imrosulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelveicina, oxaliplatino, terapia de gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, beta PEG-epoetina (metoxi-PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemtrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacáridos K, porfímero de sodio, pralatexato, prednimustina, procarbazina, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxane, regorafenib, ácido risendrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargamostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, esteptozocina, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifeno, tasonermina, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timofasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina,

vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimálámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina o una combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos, cuando la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con anti-hiper-proliferativos u otros agentes de indicación conocidos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero sin limitación, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercalantes de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, DaunoXome, decadrona, fosfato de decadrona, delestrogeno, denileucina diftitox, depo-medrol, deslorrelina, dexrazoxano, dietilstibestrol, diflucano, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirrubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofós, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetrón HCl, histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxurea, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, 25 interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroida, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecabalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasis, pentostatina, picibanilo, HCl de pilocarpina, pirarrubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazina, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfano, tretinoina, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorrelina, pamato de triptorrelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, estimálámero de zinostatina, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentano, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarin, efloxitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemociamina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarrelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopdar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

50 Los agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en los regímenes de fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer en la 11^a Edición del Índice Merck, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirrubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

60 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos conocidos por su uso en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (Novena Edición), editor Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestibestrol, 2',2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinonil-adenina, etinil-estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-

fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, *N*-fosfonoacetyl-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

5 Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes antineoplásicos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con proteínas terapéuticas. Dichas proteínas terapéuticas adecuadas para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales supraagonistas de interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma), Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrinina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica para ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, sustancias radioinmunoterapéuticas basadas en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab unido a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, Javelina - cáncer de próstata, Javelina - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferón, afibcept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como la proteína terapéutica incluyen, pero sin limitación, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, dacizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevacizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromonab-CD3, rituximab, dacizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

25 Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos biológicos tales como anticuerpos (por ejemplo, avastina, rituxán, erbitux, herceptina) o proteínas recombinantes.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes antiangiogénicos tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o antihormonas o inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas.

En una realización, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos de fórmula general (I) anterior, o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una de sus sales, en particular, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos; y
- uno o más agentes seleccionados entre: un taxano tal como Docetaxel, Paclitaxel, lapatinib, sunitinib o Taxol; una epotilona tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-deoxiadenosina; Tioguanina; un antiandrógeno tal como Flutamida, Acetato de ciproterona o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

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

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo;
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados;
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas nocivas de las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras determinadas terapias combinadas;
- (4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos;
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados;
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales;

(7) proporcionar un tiempo más prolongado para la progresión tumoral y/o

(8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagonistas.

5 Procedimientos para sensibilizar células a la radiación

En una realización distinta de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede usar para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento con radiación de la célula vuelve a la célula más susceptible al daño del ADN y a la muerte celular que si la célula careciera de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Así pues, la presente invención también describe un procedimiento para destruir una célula, en el que se administra a una célula uno o más compuestos de la invención en combinación con radioterapia convencional.

La presente invención también describe un procedimiento para volver a una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para provocar o inducir la muerte celular. En un aspecto, tras tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un procedimiento, o una combinación de los mismos, para provocar daño en el ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o de destruir la célula.

En el presente documento, se describe una célula se destruye tratando la célula con al menos un agente que daña el ADN. Es decir, tras tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que daña el ADN para destruir la célula. Los agentes que dañan el ADN que son útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

También se describe que una célula se destruye tratando la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, la activación de una vía de señalización celular que dañe el ADN al activarse la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que dañe el ADN al inhibirse la vía y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio dañe el ADN. A modo de ejemplo no limitante, se puede inhibir una vía de reparación del ADN en una célula, evitando de ese modo la reparación del daño del ADN y generando una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

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

En otro aspecto, la célula está *in vitro*. Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz MKNK-1, y por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por MKNK-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores cutáneos y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención engloba un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como las mencionadas anteriormente.

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

Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares descontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por MKN1-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores cutáneos y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

El término "inapropiado/a" dentro del contexto de la presente invención, en particular, en el contexto de "las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas", como se usan en el presente documento, se ha de entender que significa preferentemente una respuesta que es inferior o superior a la normal, y que está asociada con, es responsable de o da lugar a la patología de dichas enfermedades.

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

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un procedimiento para el uso de los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Dicho procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, 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 sin limitación, por ejemplo, soriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del aparato respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides y sus metástasis distantes. Dichos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular *in situ* y carcinoma lobulillar *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco encefálico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

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

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, de páncreas, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

Los tumores del aparato urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

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

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanómico.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

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

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica y leucemia de célula pilosa.

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

El término "tratar" o "tratamiento", como se expone a lo largo del presente documento, se usa de forma convencional, por ejemplo, el tratamiento y el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o un trastorno, tal como un carcinoma.

10 Procedimientos de tratamiento de trastornos mediados por quinasas

La presente invención también describe procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con la actividad de quinasa extracelular mitogénica aberrante, incluyendo, pero sin limitación, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazos de xenoinjertos, choque séptico o asma. Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar dichos trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en el apartado de Antecedentes anterior. No obstante, dichos cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o de la relación entre la quinasa y el trastorno.

20 La expresión "actividad de quinasa aberrante" o "actividad de tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero sin limitación, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación génica; mutaciones que producen actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones, etc., de genes.

25 La presente invención también proporciona procedimientos de inhibición de una actividad de quinasa, especialmente de quinasa extracelular mitogénica, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo, ésteres) del mismo y sus formas diastereoisoméricas. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

30 La presente invención también describe procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con la angiogénesis excesiva y/o anormal.

La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay una serie de patologías asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía de premadurez [Aiello y col. *New 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, soriasis, fibroplasias retrolenticulares, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis en endoprótesis, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro sanguíneo asociado con el tejido canceroso y neoplásico potencia el crecimiento, conduciendo a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, favoreciendo la metástasis y la consiguiente diseminación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos angiogénicos mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc., la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de dichos tipos de células.

Dosis y administración

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

La cantidad total del principio activo que se va a administrar variará, en general, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Los programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres veces al día de dosificación a una vez cada cuatro semanas de dosificación. Además, el "descanso del medicamento", en el que un paciente no recibe un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser

- 5 beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de principio activo, y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas e parenterales, y el uso de técnicas de infusión será
10 preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica rectal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica vaginal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La pauta posológica tópica diaria media será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. La pauta posológica por
15 inhalación diaria media será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Como es evidente, la pauta posológica inicial y de continuación específica para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección, determinadas por el médico tratante, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo, pueden ser determinados por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar, en particular, en la terapia y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin el tratamiento previo del crecimiento tumoral.

Los procedimientos de ensayo de una determinada propiedad farmacológica o farmacéutica son bien conocidos por los expertos en la materia.

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

Los ejemplos se analizaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se presentan bien como los valores medios o como los valores de la mediana, en los que:

- 35 • el valor medio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida entre el número de veces ensayadas y
- el valor de la mediana representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican por orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

- 40 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores medios o los valores de la mediana calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de los ensayos de uno o más lotes sintéticos.

Ensayos biológicos:

Ensayo de quinasa MKNK1

- 45 La actividad inhibidora de NKNK1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET para NKNK1 descrito en los párrafos siguientes.

Se adquirió una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (GST, N-terminal) y NKNK1 humana de longitud completa (aminoácidos 1-424 y T344D de número de referencia BAA19885.1), expresada en células de insecto usando el sistema de expresión de baculovirus y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutatión sefarosa, en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (extremo C en forma de amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen,

Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de NKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 10 μ M) y sustrato (0,1 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 0,06 μ M) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de NKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 0,05 μ g/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína antirribosomal S6 (pSer236) 1 nM de Invitrogen [n.º 44921G] y proteína G marcada con LANCE UE-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM, pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 4: IC_{50} de MKNK1

Ejemplo	IC_{50} de MKNK1 [nM]
1	19
2	42
3	17
4	44
5	37
6	33
7	14
8	19
9	15
10	20
R1	181
R2	64
R3	118
R4	245
R5	192
R6	17
R7	11
R8	23

Ensayo de la quinasa NKNK1 a nivel alto de ATP

La actividad inhibidora de NKNK1 a nivel alto de ATP de los compuestos de la presente invención tras su incubación previa con NKNK1 se cuantificó empleando el ensayo de NKNK1 a nivel alto de ATP basado en TR-FRET según lo descrito en los párrafos siguientes.

Se adquirió una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (GST, N-terminal) y NKNK1 humana de longitud completa (aminoácidos 1-424 y T344D de número de referencia BAA19885.1), expresada en células de insecto usando el sistema de expresión de baculovirus y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutatión sefarosa, en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKTLTRRKSLSKG (extremo C en forma de amida) que se puede

adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de NKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 2 µM) y sustrato (0,1 µM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 0,06 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 30 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de NKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 0,03 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína antirribosomal S6 (pSer236) 1 nM de Invitrogen [n.º 44921G] y proteína G marcada con LANCE UE-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM, pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la streptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, pudiendo variar las concentraciones exactas en función del pipeteador usado) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 2: IC_{50} de MKNK1 a alto nivel de ATP

Ejemplo	IC_{50} de MKNK1 a alto nivel de ATP [nM]
1	7
2	22
3	6
4	15
5	13
6	12
7	4
8	15
9	Sin determinar
10	Sin determinar
R1	370
R2	170
R2	230
R4	810
R5	480
R6	250
R7	13
R8	34

Ensayo de quinasa CDK2/CycE

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

Se adquirieron proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y de CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutatión-sefarosa, en

5

10

15

20

25

30

35

ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma de amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (0,25 µM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 0,75 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de CDK2/CycE dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE UE-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]), como alternativa, se puede usar un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con criptato con terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 100 mM/NaOH pH 7,0).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa PDGFR β

La actividad inhibidora de PDGFR β de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de HTRF para PDGFR β descrito en los párrafos siguientes.

Como quinasa, se adquirió una proteína de fusión de GST-His que contenía un fragmento C-terminal de PDGFR β humana (aminoácidos 561-1106), expresada en células de insecto (Sf9) y purificada mediante cromatografía de afinidad, en ProQinase [Friburgo i.Brsg., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA) en Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de PDGFR β en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM/NaOH, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2,5 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 1,36 µg/ml (~30 nM)) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de PDGFR β dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 125 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM [Cis Biointernational] y PT66-quelato de Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosftotirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar del PT66-quelato de Eu, también se puede usar PT66-criptato de Tb de Cis Biointernational] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado con la estreptavidina-XLent y el PT66-Quelato de Eu. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66-quelato de Eu a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de

HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 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, las series de dilución se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa Fyn

- Como quinasa, se usó el dominio quinasa recombinante humano marcado con His6 C terminalmente de T-Fyn humana expresada en células de insecto infectadas con baculovirus (adquirido en Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (extremo C en forma amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).
- Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris 50 mM/HCl, pH 7,2, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitol 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) y Nonidet-P40 al 0,03 % (v/v) (Sigma)], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 10 μ M) y sustrato (2 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 1,2 μ M) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de T-Fyn dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 0,13 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL 0,2 μ M [Cis Bioassays, Codolet, Francia] y PT66-quelato de Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar del PT66-quelato de Eu, también se puede usar PT66-criptato de Tb de Cis Bioassays] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 125 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,0).
- Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado con la estreptavidina-XL y el PT66-Quelato de Eu. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66-quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 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, las series de dilución se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa Flt4

La actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET para Flt4 tal se describe en los párrafos siguientes.

- Como quinasa, se usó la proteína de fusión GST-His que contiene un fragmento C-terminal de Flt4 humana (aminoácidos 799-1298, expresada en células de insecto [SF9] y se purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proquinase [Friburgo i.Brsg., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado Biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (extremo C en forma de amida, adquirido en Biosyntan, Berlín-Buch, Alemania).
- Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de Flt4 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitol 2 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM y β -fosfo-glicerol 5 mM], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 10 μ M) y sustrato (1,67 μ M → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es de 1 μ M) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Flt4 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo

lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 120 pg/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y PT66-criptato de Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM, pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado con la estreptavidina-XL665 y el PT66-criptato de Tb. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66-criptato de Tb a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 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, las series de dilución se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de Cl_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa TrkA

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

Como quinasa, se usó la proteína de fusión GST-His que contiene un fragmento C-terminal de TrkA humana (aminoácidos 443-796, expresada en células de insecto [SF9] y se purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proquinase [Friburgo i.Brsg., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA) en Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se aplicaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS 8 Mm/HCl, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditioreitol 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EDTA 0,2 mM], y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo con la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 μl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 μM → la conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es de 10 μM) y sustrato (2,27 μg/ml → la conc. final en el volumen de ensayo de 1,36 μg/ml [~ 30 nM]) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de TrkA dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, estando las concentraciones típicas en el intervalo de 20 pg/μl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM [Cis Biointernational] y PT66-quelato de Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar del PT66-quelato de Eu, también se puede usar PT66-criptato de Tb de Cis Bioassays) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado con la estreptavidina-XL665 y el PT66-quelato de Eu. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del PT66-quelato de Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 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, las series de dilución se prepararon antes del ensayo en el nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie a 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de Cl_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

55 Ensayo de fosforilación de eIF4E Ser209 AlphaScreen SureFire

El ensayo de fosforilación de eIF4E Ser209 AlphaScreen SureFire se usa para medir la fosforilación de eIF4E endógeno en lisados celulares. La tecnología AlphaScreen SureFire permite la detección de proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este ensayo, se capturan complejos de anticuerpos de tipo sándwich, que solo se forman en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), mediante perlas donante y aceptora AlphaScreen, poniéndolos

muy próximos entre sí. La excitación de la perla donante provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadenan una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, dando como resultado la emisión de luz a 520-620 nm.

AlphaScreen SureFire de elF4E en células A549 con estimulación con FCS al 20 %

- 5 Para el ensayo, se usaron el *kit de ensayo 10K p-elF4E Ser209 AlphaScreen SureFire* y el *kit de proteína A AlphaScreen (para puntos de ensayo 10K)* ambos de Perkin Elmer.

En el día uno, se sembraron 50.000 células A549 en una placa de 96 pocillos en 100 µl por pocillo en medio de crecimiento (DMEM/F12 de Hams con glutamina estable, FCS al 10 %) y se incubaron a 37 °C. Tras la unión de las células, se cambió el medio por medio en inanición (DMEM, FCS al 0,1 %, sin glucosa, con glutamina, suplementado con 5 g/l de maltosa). El día dos, se diluyeron los compuestos de ensayo en serie en 50 µl de medio en inanición con una concentración final de DMSO del 1 %, y se añadieron a las células A549 en placas de ensayo en un intervalo de concentración final de tanto como 10 µM a tan poco como 10 nM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados. Se incubaron las células tratadas a 37 °C durante 2 h. Se añadieron 37 µl de FCS a los pocillos (concentración final de FCS del 20 %) durante 20 min. A continuación, se retiró el medio y se sometieron las células a lisis mediante la adición de 50 µl de tampón de lisis. Entonces, se agitaron las placas en un agitador de placas durante 10 min. Tras 10 minutos de tiempo de lisis, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añadieron 5 µl de tampón de reacción más mezcla de tampón de activación que contenía perlas aceptoras AlphaScreen. Se sellaron las placas con película adhesiva TopSeal-A, se agitaron suavemente en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 2 µl de tampón de dilución con perlas donantes AlphaScreen bajo luz tenue, y se volvieron a sellar las placas de nuevo con película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con papel de aluminio. La incubación se lleva a cabo durante otras 2 h más con agitación suave a temperatura ambiente. A continuación, se midieron las placas en un lector de EnVision (Perkin Elmer) con el programa AlphaScreen. Cada punto de datos (dilución del compuesto) se midió por triplicado.

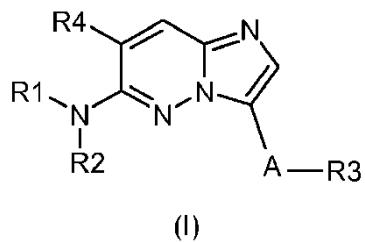
Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

- 25 Será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar ensayos para otras quinasas MKNK-1 en analogía con los reactivos apropiados.

Así pues, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas MKNK-1 y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular, en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por MKNK-1, más en particular, en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón microcíticos y no microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de la vejiga y de la próstata, tumores cutáneos y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

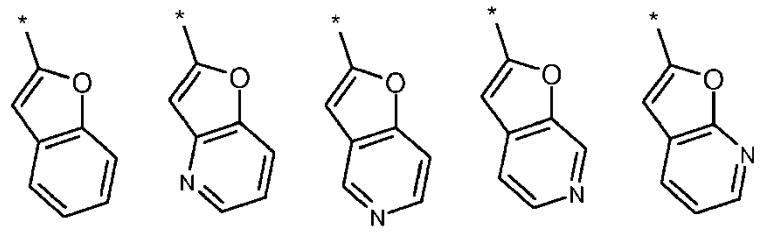
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



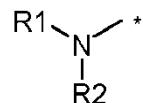
en la que:

5 A representa un grupo seleccionado entre:



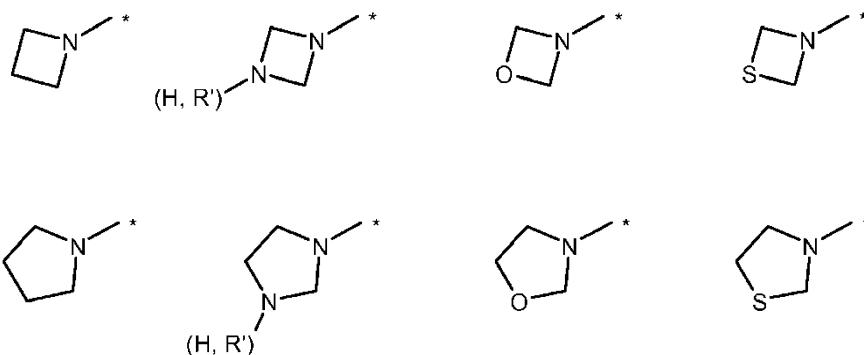
en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

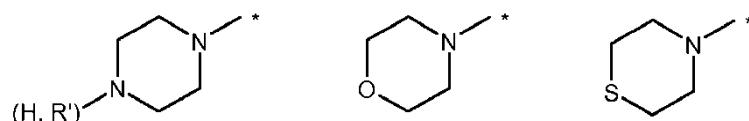
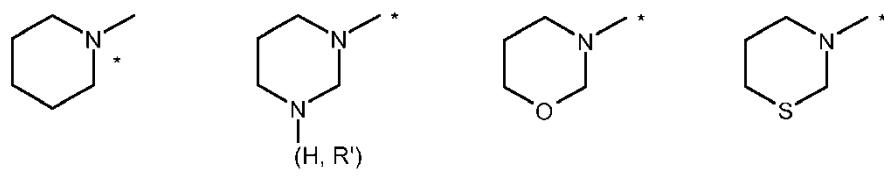


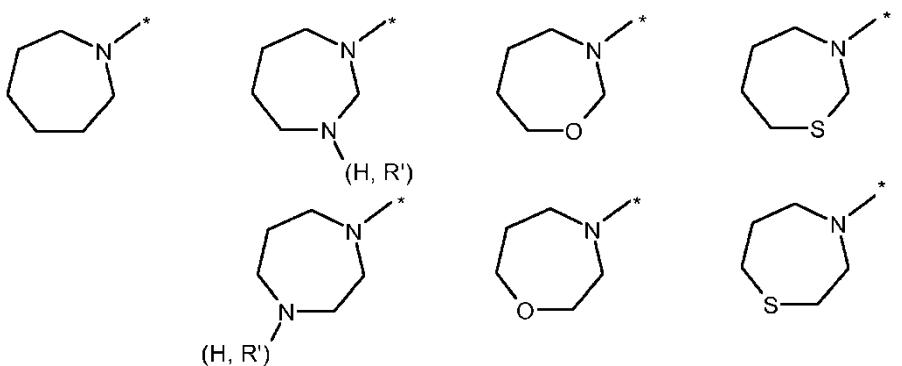
10

representa un grupo seleccionado entre:



15





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', 10 alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)NH₂, -S(=O)NHR', -S(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y

20 en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(H)S(=O)₂R', -N(S(=O)R')R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R';;

30 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R';;

40 R representa un sustituyente seleccionado entre:

45 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R';;

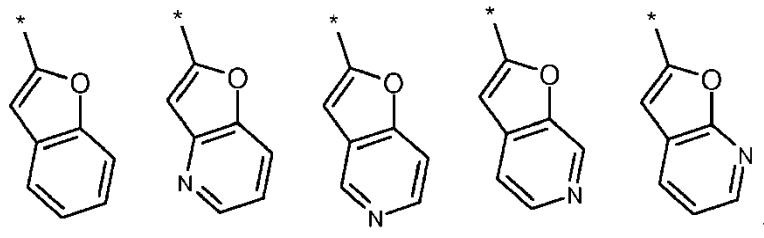
R' y R" representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

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

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

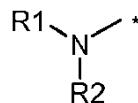
A representa un grupo seleccionado entre:



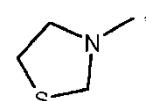
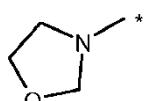
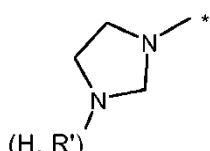
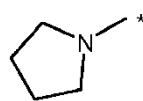
en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

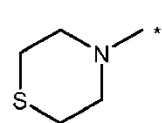
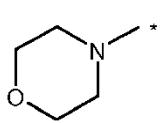
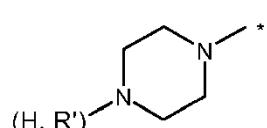
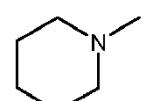
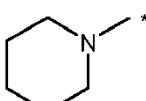
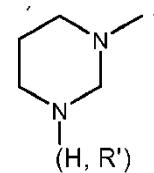
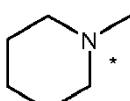
10



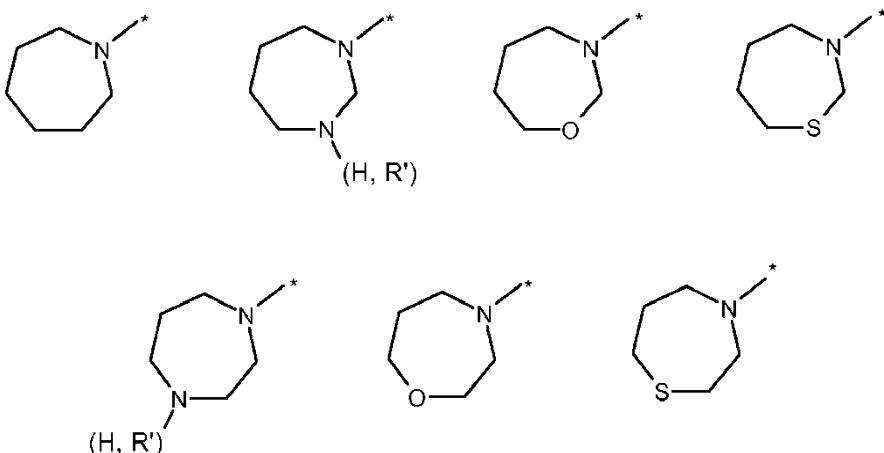
representa un grupo seleccionado entre:



15



20



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
5 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-
15 sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R', -S(=O)₂R';

estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

20 -Hal o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-,

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NHR', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

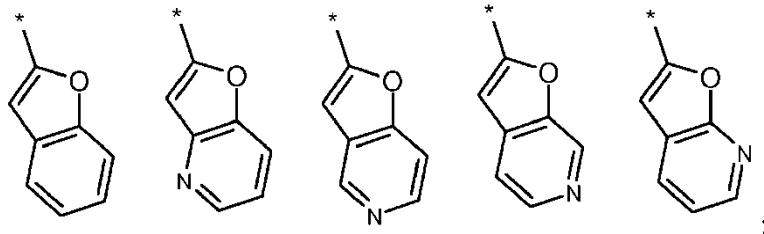
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-; haloalquil C₁-C₆-;

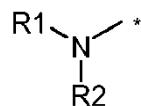
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

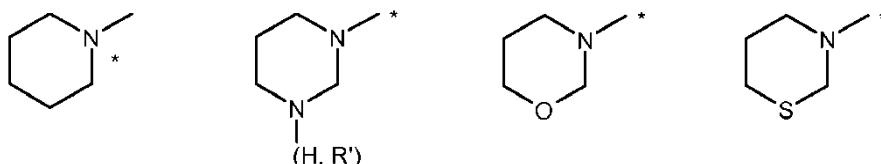
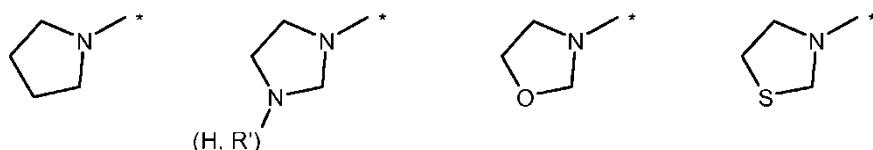
- 5 A representa un grupo seleccionado entre:



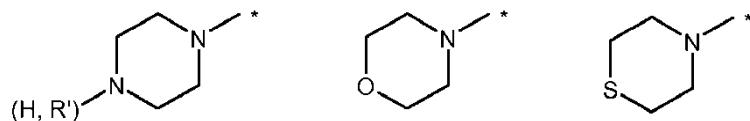
en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, están presentes en cualquier posición del grupo A; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

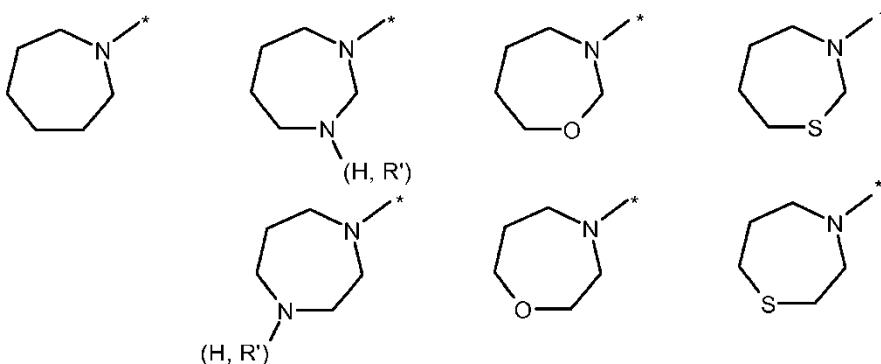


- 10 A representa un grupo seleccionado entre:



15





estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-; y

5 estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(H)R', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

15 estando dicho grupo alquil C₁-C₆-alquil- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula; R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)N(H)R', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

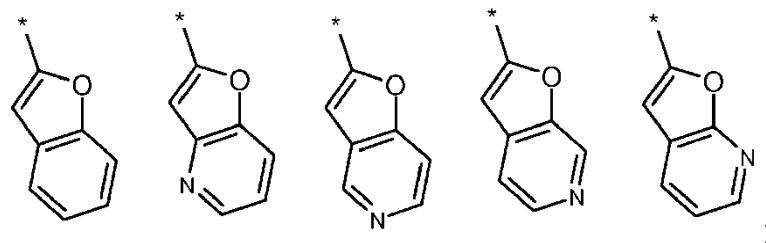
35 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-;

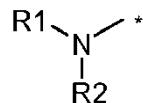
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

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

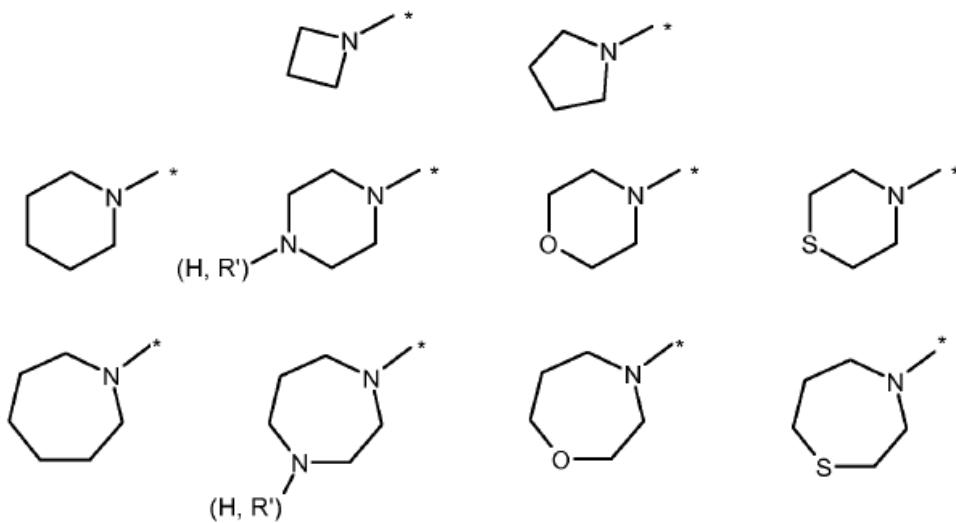
40 A representa un grupo seleccionado entre:



en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está/n presente/s en cualquier posición del grupo A; y en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



- 5 representa un grupo seleccionado entre:



- 10 estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril- sustituido con uno o más sustituyentes R, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';
- 20

estando dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- 25 -Hal, o un grupo alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:
un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, aril- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroaril-, heteroaril-sustituido con uno o más sustituyentes R;

5 R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

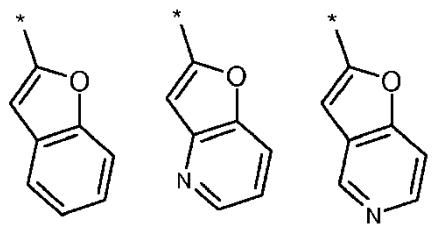
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

15 alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆;

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

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

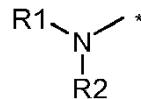
A representa un grupo seleccionado entre:



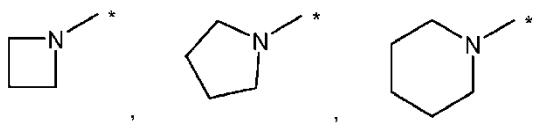
20

en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, están presente/s en cualquier posición del grupo A; y

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;



25 representa un grupo seleccionado entre:



estando dicho grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre un grupo -OH y un HO-alquil C₁-C₆-, y
en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

30 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆;

R4 representa un átomo de hidrógeno.

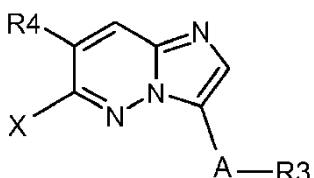
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

35

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona del grupo que consiste en:

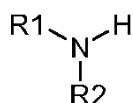
- 5 $\{(2S)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1\text{-benzofuran}\text{-}2\text{-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin}\text{-}6\text{-il}]\text{pirrolidin}\text{-}2\text{-il}\}\text{metanol}$;
 $\{(2R)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1\text{-benzofuran}\text{-}2\text{-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin}\text{-}6\text{-il}]\text{pirrolidin}\text{-}2\text{-il}\}\text{metanol}$;
 1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol;
 (3R)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]piperidin-3-ol;
 $\{(3S)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1\text{-benzofuran}\text{-}2\text{-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin}\text{-}6\text{-il}]\text{piperidin}\text{-}3\text{-il}\}\text{metanol}$;
 1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]azetidin-3-ol;
 $\{(3R)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1\text{-benzofuran}\text{-}2\text{-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin}\text{-}6\text{-il}]\text{pirrolidin}\text{-}3\text{-il}\}\text{metanol}$;
 (3S)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol;
 (3R)-1-[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidin-3-ol y
 $\{(3S)\text{-}1\text{-}[3\text{-}(1\text{-benzofuran}\text{-}2\text{-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin}\text{-}6\text{-il}]\text{pirrolidin}\text{-}3\text{-il}\}\text{metanol}$.

10 7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (V):



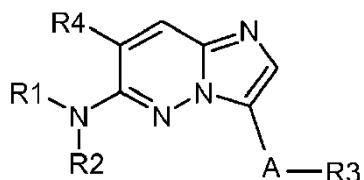
(V)

20 en la que A , R_3 y R_4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato, un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, reaccione con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R_1 y R_2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

25 en la que A , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

30 8. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N -óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de una enfermedad.

9. 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, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un

diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación farmacéutica que comprende:

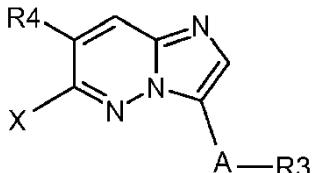
- uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos; y
- uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes anticancerígenos quimioterapéuticos.

11. 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, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, 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.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 u 11, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular, en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celulares incontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediado por la vía de MKNK-1, más concretamente, en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis

20 cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón microcíticos y no microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de la vejiga y de la próstata, tumores cutáneos y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

13. Uso de un compuesto de fórmula general (V):



(V)

25 en la que A, R3 y R4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.