

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 378**

51 Int. Cl.:

C07D 473/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2013 PCT/EP2013/069325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044691**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2013 E 13766493 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2897957**

54 Título: **Pirrolopirimidinilamino-benzotiazolonas sustituidas como inhibidores de cinasa MKNK**

30 Prioridad:

20.09.2012 EP 12185139

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KLAR, ULRICH;
WORTMANN, LARS;
KETSCHAU, GEORG;
PUEHLER, FLORIAN;
LIENAU, PHILIP;
PETERSEN, KIRSTIN;
HÄGEBARTH, ANDREA;
SÜLZLE, DETLEV y
RICHTER, ANJA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 378 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

Pirrolopirimidinilamino-benzotiazolonas sustituidas como inhibidores de cinasa MKNK

Descripción

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

10 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que pueden inhibir la cinasa MKNK1 (que también se conoce como la cinasa que interactúa con la MAP cinasa, Mnk1) y/o la cinasa MKNK2 (que también se conoce como la cinasa que interactúa con la MAP cinasa, Mnk2).

15 Las cinasas MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas que están codificadas por dos genes (la nomenclatura de los genes es MKNK1 y MKNK2), merced a una escisión alternativa. Las formas b carecen del dominio que puede unirse a la cinasa MAP en el extremo C. Los dominios catalíticos de las cinasas MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) único en el subdominio VII, que usualmente es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteína cinasas, del que se ha sugerido que altera la unión al ATP (Jauch y col., Structure, 13, 1559-1568, 2005, y Jauch y col., EMBO J., 25, 4020-4032, 2006). La cinasa MKNK1a puede unirse a las cinasas ERK y MAP p38 y se activa por ellas, pero no interactúa con JNK1. La cinasa MKNK2a solamente puede unirse a la cinasa ERK, y también es activada por ella. La cinasa MKNK1b presenta una actividad reducida bajo cualquier condición, y la cinasa MKNK2b presenta una actividad basal que es independiente de las cinasas ERK o MAP p38 (Buxade, M., y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008).

25 Se ha demostrado que las cinasas MKNK fosforilan el factor de inicio de los eucariotas 4E (eIF4E), la proteína nuclear heterogénea que puede unirse al ARN A1 (hnRNP A1), el factor de escisión que está asociado a las proteínas y que puede unirse al tracto de polipirimidina (PSF), la fosfolipasa citoplasmática A2 (cPLA2) y Sprouty 2 (hSPRY2) (Buxade, M., y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008).

30 eIF4E es un oncogen que se encuentra amplificado en numerosos cánceres y que es fosforilado de manera exclusiva por las proteínas MKNK, según se ha demostrado en estudios basados en ratones KO (Konicek y col., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda y col., Mol. Cell Biol., 24, 6539-6549, 2004). eIF4E tiene una función fundamental, ya que posibilita la traducción del ARNm en las células. eIF4E se une al ápice de 7-metilguanosa que se halla en el extremo 5' del ARNm en las células, lo que le permite transportarlo al ribosoma como parte de un complejo que forma con él, junto con eIF4G y eIF4A. Aunque eIF4E es imprescindible para la traducción del cualquier ARNm que comprenda ápices, un subconjunto de éste es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para la traducción. Se trata de lo que se conoce como el "ARN débil", que usualmente es traducido de una manera menos eficiente a causa de su región UTR 5' larga y compleja, y que codifica proteínas que tienen una participación importante en diversos aspectos relacionados con los tumores malignos, que abarcan elementos como el VEGF, FGF-2, c-Myc, la ciclina D1, la survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9 y la heparanasa, entre otros. La expresión y la función de eIF4E se encuentran incrementadas en múltiples cánceres humanos, y se asocian de manera directa al progreso de la enfermedad (Konicek y col., Cell Cycle, 7:16, 2466-2471, 2008).

40 MKNK1 y MKNK2 son las únicas cinasas conocidas que fosforilan eIF4E en Ser209. La velocidad de traducción en general no se ve afectada por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido la posibilidad de que la fosforilación de eIF4E contribuya a la formación de los polisomas (es decir, la presencia de múltiples ribosomas en un solo ARNm), que finalmente posibilita que haya una traducción más eficiente del "ARNm débil" (Buxade, M., y col., Frontiers in Bioscience, 5359-5374, 1 de mayo de 2008). Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría facilitar la liberación del extremo 5' de eIF4E, lo que posibilitaría que el complejo 48S recorriera el "ARNm débil" para localizar el codón de inicio (Blagden, S. P., y Willis, A. E., Nat. Rev. Clin. Oncol., 8(5):280-91, 2011). De esta manera, un incremento en la fosforilación de eIF4E podría ser útil para determinar un pronóstico pobre en aquellos pacientes que padecen cánceres en las células no pequeñas del pulmón (Yoshizawa y col., Clin. Cancer. Res., 16(1):240-8, 2010). Hay evidencias adicionales de la participación funcional de la cinasa MKNK1 en la carcinogénesis: la sobreexpresión de una variante de la cinasa MKNK1 con una actividad constitutiva en fibroblastos de embriones de ratón, pero no de una cinasa MKNK1 inactiva, da como resultado un incremento en la velocidad de formación de tumores (Chrestensen, C. A., y col., Genes Cells, 12, 1133-1140, 2007). Más aun, el incremento en la fosforilación y la actividad de las proteínas MKNK ha sido correlacionado con la sobreexpresión de HER2 en el contexto del cáncer de mama (Chrestensen, C. A., y col., J. Biol. Chem., 282, 4243-4252, 2007). La expresión de una variante de la cinasa MKNK1 con una actividad constitutiva, pero no de una cinasa MKNK1 inactiva, también dio como resultado un incremento en la velocidad de crecimiento de los tumores en un modelo de tumores en ratones basado en células madre hematopoyéticas Eμ-Myc transgénicas. Fue posible obtener resultados comparables

cuando se analizó una variante de eIF4E que comprendía la mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio propio de la cinasa MKNK1. En contraste, la forma no fosforilada de eIF4E dio como resultado una atenuación en el crecimiento de los tumores (Wendel, H. G., y col., *Genes Dev.*, 21(24):3232-7, 2007). Se ha comprobado que un inhibidor selectivo de la cinasa MKNK que bloquea la fosforilación de eIF4E es útil para inducir la apoptosis y para suprimir la proliferación y el crecimiento de las células cancerosas en agar blando *in vitro*. Con este inhibidor, también es posible suprimir el crecimiento de las metástasis pulmonares del melanoma experimental B16, así como el crecimiento de los tumores del carcinoma de colon HCT116 xenoinjertados, sin afectar el peso corporal (Konicek y col., *Cancer Res.*, 71(5):1849-57, 2011). La selección de una cohorte de pacientes de adenocarcinoma ductal de páncreas por inmunohistoquímica mostró que la fosforilación de eIF4E presenta una correlación con el grado de la enfermedad, el inicio temprano de la enfermedad y un peor pronóstico. Además, en base a descubrimientos preclínicos *in vitro* se sugirió que la vía MNK/eIF4E representa una ruta de escape utilizada por las células del adenocarcinoma ductal de páncreas para soportar los tratamientos quimioterapéuticos (por ejemplo con Gemcitabina) [Adesso L, y col., *Oncogene*. 16 de julio de 2012]. Además, se observó que la Rapamicina activa la actividad cinasa de MKNK1 en múltiples líneas celulares de mieloma y especímenes primarios por un mecanismo dependiente de MKNK. La inhibición farmacológica de la actividad de MKNK o el silenciamiento genético de MKNK1 previnieron un aumento de la expresión inducido por rapalog de la actividad de IRES de c-myc. Aunque la Rapamicina utilizada sola tuvo poco efecto sobre la expresión de la proteína myc, cuando se la combinó con un inhibidor de MKNK, se abolió la expresión de la proteína myc. Dichos datos aportan una razón para dirigirse terapéuticamente a las cinasas MKNK como objetivos para los tratamientos combinados con inhibidores de mTOR [Shi Y y col., *Oncogene*. 27 de febrero de 2012]. En resumen, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría ser útil para promover la proliferación y la supervivencia de las células y sería crítica para una transformación maligna, por lo que la inhibición de la actividad de las cinasas MKNK podría ser un abordaje terapéutico apropiado para combatir el cáncer.

Los documentos WO 2006/136402 A1 y WO 2007/059905 A2 (Develogen AG) desvelan las tienopirimidin-4-aminas y su uso para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades sobre las que puede tener influencia la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y/o Mnk2.

Los documentos WO 2010/023181 A1, WO 2011/104334 A1, WO 2011/104337 A1, WO 2011/104338 A1 y WO 2011/104340 A1 (Boehringer Ingelheim) se refieren a tienopirimidin-4-aminas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades sobre las que puede tener influencia la inhibición de la actividad cinasa de Mnk1 y/o Mnk2.

El documento US 2011/0160203 A1 (ArQule) se refiere a compuestos pirrolo-aminopirimidina sustituidos como agentes antimetabólicos. La fórmula general I de la reivindicación 1 de la solicitud de los EE.UU. cubre de manera genérica entre otras cosas, a los compuestos pirrolopirimidinilamino-benzotiazolona. Sin embargo, en la memoria descriptiva de la solicitud de patente no se desvela un ejemplo específico de una pirrolo-aminopirimidina sustituida con benzotiazolinilo.

El documento WO 2005/117890 A2 desvela, entre otras, compuestos de pirrolo-aminopirimidina, para el tratamiento de afecciones mediadas por quimiocinas C-C. Los compuestos no portan un grupo benzotiazolilo.

Además, puede hacer referencia a los documentos WO2013/174743, WO2011/149827 y WO2006/017443.

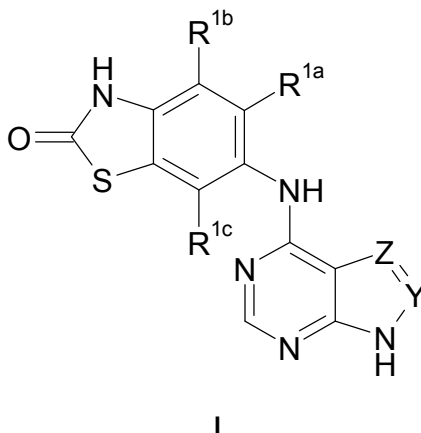
Por lo tanto, el estado actual de la tecnología que se acaba de describir no describe los compuestos pirrolopirimidinilamino-benzotiazolona sustituida específicos de fórmula general I de la presente invención como se define en el presente documento, ni un estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato, ni tampoco una sal de los mismos, ni tampoco una mezcla de ellos, como se describe y se define en el presente documento, y que de aquí en adelante se denominarán "compuestos de la presente invención", ni tampoco su actividad farmacológica.

Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas, lo que constituye el fundamento para la presente invención.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la cinasa MKNK-1, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente en el que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente en los que las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas tumores, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Sumario de la invención

La presente invención abarca a los compuestos de fórmula general I:



5 en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, $-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-SCF_3$ o $-SF_5$;

10 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, $-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-SCF_3$ o $-SF_5$;

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, $-NR^{5a}R^{5b}$ -, $-SCF_3$ o $-SF_5$;

15 Y representa N o CR^{2a} ;

Z representa N o CR^{2b} ;

con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N;

20 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquénil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquénil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, ciano-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; en el que dichos grupos alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquénil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

25 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquénil C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquénil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, ciano-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; en el que dichos grupos alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquénil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

30 X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-S(=O)-$, $-C(=O)-$, $-(NR^{3a})-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=S)-O-$, $-O-C(=S)-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$, $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$;

35 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, en el que dichos grupos alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

40 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, en el que dichos grupos alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

- R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dichos grupos alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 5 o
- R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros o heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;
- R⁴ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};
- 10 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆;
- 15 o
- 20 R^{5a} y R^{5b}, R^{5a} y R^{5c}, o R^{5b} y R^{5c} juntos pueden formar un grupo alquileo C₂-C₆, en el que opcionalmente un metileno puede reemplazarse por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₄)-;
- p representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;
- q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;
- 25 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

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

30 **Descripción detallada de la invención**

Los términos según se menciona en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo.

35 La expresión "alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de

40 carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

Se debe entender que la expresión "alquileo C₂-C₆" significa preferentemente un grupo de hidrocarburo bivalente saturado, lineal o ramificado, con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, 2-metilbutileno, n-hexileno, 3-metilpentileno o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo es lineal lineales y tiene 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono ("alquileo C₂-C₅"), por ejemplo un grupo etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, más particularmente 3 o 4 átomos de carbono ("alquileo C₃-C₄"), por ejemplo un grupo n-propileno o n-butileno.

45

Se debe entender que la expresión "halo-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir donde los átomos de halógeno son independientes entre sí. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

50

Se debe entender que la expresión "alcoxi C₁-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-(alquilo C₁-C₆), en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" es como se ha

55

definido 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.

5 Se debe entender que la expresión "halo-alcoxi C₁-C₆" significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ o -OCH₂CF₃.

10 Se debe entender que la expresión "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, isobutoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo o un isómero del mismo.

15 Se debe entender que la expresión "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

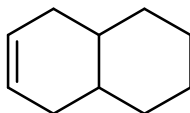
20 Se debe entender que la expresión "alqueno C₂-C₆" significa preferentemente un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más enlaces dobles, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), en el que debe entenderse que en el caso en el que dicho grupo alqueno contiene más de un enlace doble, después dichos enlaces dobles pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

45 Se debe entender que la expresión "alquino C₂-C₆" significa preferentemente un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más enlaces triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquino C₂-C₃"). Dicho grupo alquino C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

55 Se debe entender que la expresión "cicloalquilo C₃-C₁₀" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico 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 un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo perhidropentalenileno o decalina. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆").

60 La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un grupo (cicloalquil C₃-C₆)-O- en el que "cicloalquilo C₃-C₆" es como se definen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi.

Se debe entender que la expresión "cicloalqueno C_4-C_{10} " significa preferentemente un anillo de hidrocarburo no aromático monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno C_4-C_{10} es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un grupo ciclobuteno, ciclopenteno, o ciclohexeno o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



Se debe entender que la expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre $C(=O)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NRa, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ; en el que es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno.

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

En particular, sin limitarse por esto, dicho heterocicloalquilo puede ser por ejemplo, un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetanino, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranino, dioxolinino, pirrolidinino, imidazolidinino, pirazolidinino, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranino, piperidinino, morfolinino, ditanino, tiomorfolinino, piperazinino, o tritanino, o un anillo de 7 miembros, como por ejemplo un anillo diazapanino.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, sin limitarse por esto, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Se debe entender que la expresión "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", significa un anillo de hidrocarburo no aromático insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre $C(=O)$, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NRa, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ; en el que es posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno son por ejemplo un grupo 4H-piranino, 2H-piranino, 3H-diazirinino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinino, 2,5-dihidrofuranino, 2,3-dihidrofuranino, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinino.

Se debe entender que el término "arilo" significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C_6-C_{14} "), particularmente un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C_6 "), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C_9 "), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C_{10} "), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo con 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C_{13} "), por ejemplo un grupo fluorenino, o un anillo con 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C_{14} "), por ejemplo un grupo antranilo. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

Se debe entender que el término "heteroarilo" significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, en el que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienino, furanino, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranino, benzotienino, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinino, quinazolinino, isoquinolinino, etc.; o azocinino, indolizininilo, purinino, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinino, ftalazinino, quinazolinino, quinoxalinino, naftiridinino, pteridinino, carbazolilo, acridinino, fenazinino, fenotiazinino, fenoxazinino, xantenino, u oxepinino, etc..

En general, y a menos que se especifique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos 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 piridinino 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.

Se debe entender que el término "C₁-C₆", tal como se usa a través de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" significa un grupo alquilo con un número finito de átomos de carbono entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C₁-C₆" se debe interpretar como cualquier sub-intervalo 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, C₁-C₆; más particularmente 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, se debe entender que el término "C₂-C₆", tal como se usa durante a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquenilo C₂-C₆" y "alquinilo C₂-C₆", significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo con un número finito de átomos de carbono de entre 2 y 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C₂-C₆" se debe interpretar como cualquier sub-intervalo 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, se debe entender que el término "C₃-C₆", tal como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", significa un grupo cicloalquilo con un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. También se debe entender que dicho término "C₃-C₆" se debe interpretar como cualquier sub-intervalo 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 en el átomo designado han sido reemplazados por una selección de los grupos que se enumeran, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias del caso y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas pero solamente si tales combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como una especie estable llevándose con él a los electrones del enlace. Preferentemente, se selecciona un grupo saliente entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-*terc*-butilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxibenceno)sulfonilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" es un grupo protector unido a un nitrógeno en los intermedios usados para la preparación de compuestos de la fórmula general I. Tales grupos se introducen por ejemplo por modificación química del respectivo grupo amino para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores de grupos amino se describen, por ejemplo en T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999; más específicamente, dichos grupos se pueden seleccionar entre grupos sulfonilo sustituidos, como por ejemplo grupos mesil-, tosil- o fenilsulfonil-, grupos acilo tales como benzoilo, acetilo o tetrahidropiranoilo-, o a base de carbamato, como por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo (Boc), o puede incluir silicio, como por ejemplo en 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

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 debe entender que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco", particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres veces, más particularmente uno o dos".

La invención también incluye todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se define como una variante en la que se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente de la masa atómica o encontrada predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen los isótopos 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), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan uno o más isótopos radiactivos como ³H o ¹⁴C, son útiles en los estudios de distribución de un fármaco y/o de un sustrato en un tejido. Desde el punto de vista de la facilidad de la manipulación y la idoneidad para la detección, resultan preferibles los isótopos tritidos y carbono-14, es decir y ¹⁴C. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, pueden proporcionar determinadas ventajas terapéuticas a causa de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o un menor requerimiento de dosificación y consecuencia, estos isótopos pueden resultar preferibles

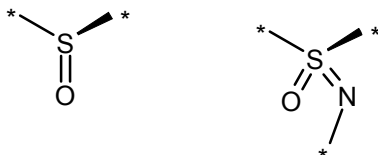
bajo circunstancias específicas. En general, las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden elaborarse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tal como por los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas después en los ejemplos en el presente documento usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

- 5 Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

10 Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

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

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



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

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

25 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del ámbito de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

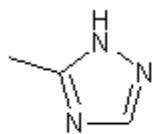
30 Los isómeros puros se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y alcanforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

40 Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

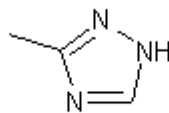
45 La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención, como estereoisómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo isómeros R o S, o isómeros E o Z en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, de un enantiómero o un diastereómero individual, puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento del estado de la técnica conocido, tal como cromatografía, especialmente la cromatografía quiral.

50 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que, por ejemplo, contenga un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, podrá tomar la forma por ejemplo, de un tautómero 1H o de un tautómero 2H, o incluso podrá tomar la forma de una

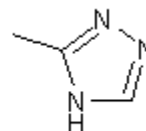
mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad, o un resto de triazol, por ejemplo podrá tomar la forma de un tautómero 1H, de un tautómero 2H o de un tautómero 4H tautómero, o incluso de una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad, en concreto:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

- 5 La presente invención incluyen todos los tautómeros posibles 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 como los compuestos de la presente invención en los que al menos un átomo de nitrógeno se oxida. La presente invención incluyen todos los N-óxidos posibles.

- 10 La presente invención también se refiere a aquellas formas de los compuestos que se desvelan en el presente documento que pueden resultar útiles, lo que abarca los metabolitos, los hidratos, los solvatos, los profármacos y las sales, particularmente las sales y los coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de hidratos o de solvatos, en cuyo caso los compuestos de la presente invención pueden contener disolventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina. La cantidad de los disolventes polares, particularmente del agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etc. La presente invención incluyen todos los hidratos y los solvatos.

- 20 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden tomar formas libres, por ejemplo, pueden tomar la forma de bases libres o de ácidos libres o como un zwitterión o pueden tomar la forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente la sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable y que se usan habitualmente en el campo de la farmacia.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, 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 de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que por ejemplo, puede portar un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo que sea suficientemente básico para formar una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como los ácidos fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerosfosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico.

- Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada 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 alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol, o con una sal de amonio cuaternario, como por ejemplo tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra (*n*-butil)amonio, o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

- Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de acuerdo con la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

La presente invención incluyen todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden

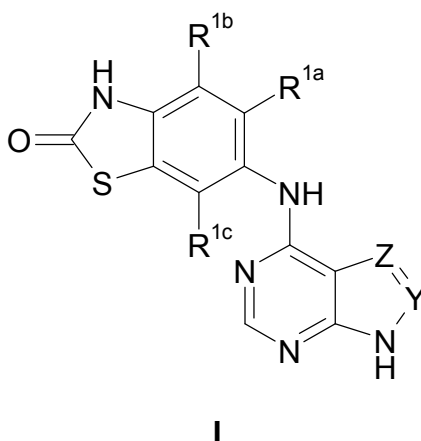
tomar la forma de sales individuales o de mezclas de sales, en cualquier proporción.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster que puede hidrolizarse *in vivo*" se debe entender que significa un éster que puede hidrolizarse *in vivo* que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcoximetilo C₁-C₆, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C₁-C₆, por ejemplo, pivaloioximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C₃-C₈ cicloalcoxi-carboniloxi-alquilo C₁-C₆, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcocarboniloxietilo C₁-C₆, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *in vivo* para dar el grupo hidroxilo madre. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo comprende alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

Por otra parte, la presente invención incluyen todas las formas cristalinas o polimórficas de los compuestos de la presente invención, que pueden ser formas polimórficas individuales o mezclas de formas polimórficas, en cualquier proporción.

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



en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, cicloalquiloxi C₃-C₆-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, -NR^{5a}R^{5b}, -SCF₃ o -SF₅;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, cicloalquiloxi C₃-C₆-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, -NR^{5a}R^{5b}, -SCF₃ o -SF₅;

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo-, ciano-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, cicloalquiloxi C₃-C₆-, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, -NR^{5a}R^{5b}, -SCF₃ o -SF₅;

Y representa N o CR^{2a};

Z representa N o CR^{2b};

con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N;

R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueniil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³, en el que dichos grupos alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalqueniil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5

- grupos R⁴;
- 5 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 10 X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-S(=O)-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-, -(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-, -O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O-;
- 15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 20 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 25 R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- o
- 30 R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;
- R⁴ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};
- 35 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- o
R^{5a} y R^{5b}, R^{5a} y R^{5c}, o R^{5b} y R^{5c}
juntos pueden formar un grupo alquileo C₂-C₆, en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₄)-;
- 40 p representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;
q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- 45 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, -NR^{5a}R^{5b}, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆- o halo-alcoxi C₁-C₆-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, -NR^{5a}R^{5b}, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o un halo-alcoxi C₁-C₃-.
- 50 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -NR^{5a}R^{5b}, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o un halo-alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que

- R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo ciano- o alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.
- 5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de hidrógeno.
- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un átomo de halógeno.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un grupo alcoxi C₁-C₃-.
- 15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1a} representa un grupo metoxi-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-.
- 20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano- o alquil C₁-C₃-.
- 25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1b} representa un átomo de halógeno.
- 30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆- o halo-alcoxi C₁-C₆-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alcoxi C₁-C₃-.
- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano- o alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.
- 40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{1c} representa un átomo de halógeno.
- 45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que cada uno de R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que cada uno de R^{1b} y R^{1c} representa un átomo de hidrógeno y R^{1a} representa un grupo alcoxi C₁-C₃, preferentemente un grupo metoxi-.

alquenil C₂-C₆-, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, halo-alquil C₁-C₃-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros- o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, alquenil C₂-C₄-, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, halo-alquil C₁-C₃-, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros, heterocicloalquenilo- de entre 4 y 6 miembros, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquilo- de 4 a 6 miembros o heterocicloalquenilo- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido,
10 de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₆-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₆-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.

20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido con 1 grupo R⁴.

25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido con 1 grupo R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$.

30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.

40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido con un grupo R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-.

45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

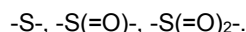
50 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-; y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; en el que dichos grupos alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

55 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que uno de R^{2a} y R^{2b} representa un átomo de hidrógeno, y el otro de R^{2a} y R^{2b} representa un grupo seleccionado entre

alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; en el que dichos grupos alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.

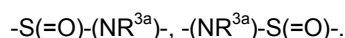
- 5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un enlace sencillo.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

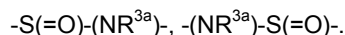


- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa -O-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:



- 15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:



En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

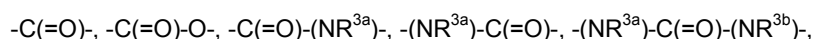
- 20 -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa -(NR^{3a})-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

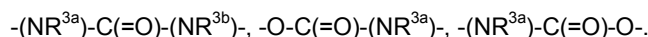
- 25 -C(=O)-, -C(=O)-O-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-, -(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-,
-O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

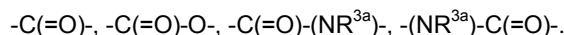


- 30 -O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O- con la condición de que si X = -C(=O)- y tanto p como q son 0, entonces R³ no es un grupo aril-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:



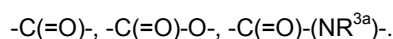
- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:



En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

- 40 -C(=O)-, -C(=O)-O-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)- con la condición de que
si X = -C(=O)- y tanto p como q son 0, entonces R³ no es un grupo aril-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:



En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$ con la condición de que si $X = -C(=O)-$ y tanto p como q son 0, entonces R^3 no es un grupo aril-.

- 5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-C(=O)-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-C(=O)-$ con la condición de que, si tanto p como q son 0, entonces R^3 no es un grupo aril-.

- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-C(=O)-O-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-C(=O)-(NR^{3a})-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-(NR^{3a})-C(=O)-$.

- 15 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-$, $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-S(=O)_2-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

- 20 $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$.

- 25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$.

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

$-S(=O)_2-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa un grupo bivalente seleccionado entre:

- 35 $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que X representa $-S(=O)_2-$.

- 40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_6- , heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3- ; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_6- , heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 .

- 45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_6- , heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, halo-alquil C_1-C_3- ; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6- , cicloalquil C_3-C_6- o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 .

- En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆- o heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.
- 5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- o heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.
- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, aril-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- aril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.
- 15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, aril-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, aril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴, con la condición de que si R³ es arilo, X no sea -C(=O)- o p es diferente de 0 o q es diferente de 0.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- o heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.
- 20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un grupo aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.
- 25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un grupo aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴, con la condición de que si R³ es arilo, X no sea -C(=O)- o p es diferente de 0 o q es diferente de 0.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un grupo aril-; en el que dicho grupo aril- está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.
- 30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un grupo aril-; en el que dicho grupo aril- está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴, con la condición de que X no sea -C(=O)- o p es diferente de 0 o q es diferente de 0.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un grupo alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴.
- 40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆- o heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.
- 45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.
- 50 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a}

representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃.

5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴.

10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros, halo-alquil C₁-C₃; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₆ o heterocicloalquil- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆ opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆ opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.

20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃ opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴.

25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un grupo R⁴.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{3b} representa un átomo de hidrógeno.

30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros o un heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-.

35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros o un heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-.

40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-.

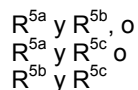
45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} representa un grupo heterocicloalquil- de 4 a 7 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-.

50 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R³ junto con R^{3a} representa un grupo heterocicloalquil- de 5 a 6 miembros, que opcionalmente está sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-.

- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenal C₂-C₆-, alquenal C₂-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆- o halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-.
- 5 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, nitro-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquenal C₂-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, hidroxil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o halo-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquenal C₂-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, hidroxil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o halo-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.
- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, alquil C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquenal C₂-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃- o halo-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alcoxi C₁-C₃-.
- 15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa halo-, hidroxil- o alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa alquil C₁-C₃-.
- 20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa R⁵-O-, -C(=O)-R⁵-, -O-C(=O)-R⁵-, -C(=O)-O-R⁵-, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}-, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}-, -NR^{5a}R^{5b}-, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}-, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}-, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}-, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}-, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}-, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}-, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa R⁵-O-, -C(=O)-R⁵-, -O-C(=O)-R⁵ o -C(=O)-O-R⁵.
- 25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}-, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}-, -NR^{5a}R^{5b} o -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa R⁵-S-, R⁵-S(=O)- o R⁵-S(=O)₂-.
- 30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}-, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}-, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}-, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}-, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}-, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁴ representa R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -C(=O)-R⁵-, -O-C(=O)-R⁵-, -C(=O)-O-R⁵-, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}-, -NR^{5a}R^{5b} o -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}.
- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno o a alquil C₁-C₆- group.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.
- 40 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o a alquil C₁-C₆- group.
- 45 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.
- 50 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que



- 5 juntos pueden formar un grupo alquileo C_2-C_6 , en el que opcionalmente un metileno puede reemplazarse por $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5a} y R^{5b} forman juntos un grupo alquileo C_3-C_4 .

- 10 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5a} y R^{5c} forman juntos un grupo alquileo C_3-C_4 .

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que R^{5b} y R^{5c} forman juntos un grupo alquileo C_3-C_4 .

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 0, 1 o 2.

- 15 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 0.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 1.

- 20 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 2.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que q representa un número entero de 0, 1 o 2.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que q representa un número entero de 0.

- 25 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que q representa un número entero de 1.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que q representa un número entero de 2.

- 30 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 0 and q representa un número entero de 1.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 1 y q representa un número entero de 0.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 0 and q representa un número entero de 0.

- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que p representa un número entero de 1 y q representa un número entero de 1.

En una realización más del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 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.

- 40 Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier combinación de las formas de realización preferidas descritas anteriormente.

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

- 45 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, $-NR^{5a}R^{5b}$, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 - o halo-alcoxi C_1-C_6 -;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -,

- halo-alcoxi C₁-C₆-;
- 5 R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-;
- Y representa N o CR^{2a};
- Z representa a CR^{2b};
- 10 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; en el que dichos grupos alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- 15 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³, halo-alquil C₁-C₃-, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros- o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-S(=O)-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-, -(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-, -O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O-;
- 20 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 25 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- 30 R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁴;
- o
R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;
- 35 R⁴ representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};
- 40 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-;
- 45 o
R^{5a} y R^{5b}, o
R^{5a} y R^{5c}, o
R^{5b} y R^{5c},
forman juntos un grupo alquileo C₂-C₆, en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por -O-, -C(=O)-, -NH-, o -N(alquilo C₁-C₄)-;
- 50 p representa un número entero de 0, 1 o 2;
q representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

- 55 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C₁-C₃-, -NR^{5a}R^{5b}, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o un halo-alcoxi C₁-C₃-;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-;
- 60 Y representa N o CR^{2a};
- Z representa a CR^{2b};
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de

- manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- 5 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₃-, -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S(=O)₂-, -S(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-S(=O)-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-, -(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-, -O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O-;
- 10 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- o heterocicloalquilo- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido con un grupo R⁴;
- R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃-;
- o
- 15 R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;
- R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, hidroxil-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};
- 20 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o cicloalquil C₃-C₆-;
- 25 R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o cicloalquil C₃-C₆-;
- R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o cicloalquil C₃-C₆-;
- o
- 30 R^{5a} y R^{5b}, o
R^{5a} y R^{5c}, o
R^{5b} y R^{5c}
forman juntos un grupo alquileo C₂-C₆, en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por -O-, -C(=O)-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₄)-;
- p representa un número entero de 0 o 1;
- q representa un número entero de 0 o 1;
- 35 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:
- R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 40 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un ciano- grupo;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano;
- Y representa N o CR^{2a};
- Z representa CR^{2b};
- uno de R^{2a} y R^{2b}
- 45 representa -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; y
el otro de R^{2a} y R^{2b}
representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-;
- 50 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆- o heterocicloalquilo- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴;
- 55 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴;
- R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2

grupos R⁴;

o

R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con

halo-, hidroxil-, ciano-; R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₃-, alquénil C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, hidroxil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, R⁵-O-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵;

-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}, -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})₂R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};

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

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃;

R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃;

p representa un número entero de 0 o 1;

q representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo ciano;

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo ciano;

Y representa N o CR^{2a};

Z representa a CR^{2b};

uno de R^{2a} y R^{2b}

representa -(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³; y

el otro de R^{2a} y R^{2b}

representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, ciano-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁴;

X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆- o heterocicloalquilo- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁴;

o

R³ junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalquenilo de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;

R⁴ representa halo-, hidroxil-, ciano-, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, hidroxil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, -C(=O)-R⁵, -C(=O)-O-R⁵, -O-C(=O)-R⁵, -NR^{5a}R^{5b}, -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}, R⁵-S-, R⁵-S(=O)-, R⁵-S(=O)₂-, -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}, -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}, -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}, -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}, -S(=O)(=NR^{5a})₂R^{5b} o -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b};

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

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃;

p representa un número entero de 0 o 1;

q representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

- 5 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquil C_1-C_3 -, $-NR^{5a}R^{5b}$, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 - o un halo-alcoxi C_1-C_3 -;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
- 10 R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
- Y representa N o CR^{2a} ;
- Z representa a CR^{2b} ;
- uno de R^{2a} y R^{2b}
- 10 representa $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; y el otro de R^{2a} y R^{2b}
- representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, ciano-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - opcionalmente está sustituido con 1 grupo R^4 ;
- 15 X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, $-C(=O)-$, $-(NR^{3a})-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$, $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$;
- 15 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - o heterocicloalquilo- de 4 a 6 miembros opcionalmente está sustituido con un grupo R^4 ;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3 ;
- R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3 ;
- 20 o
- R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con halo-, hidroxil-, ciano-;
- 25 R^4 representa halo-, hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_3 -, alquencil C_2-C_3 -, alquencil C_2-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alcoxi C_1-C_3 -, hidroxil-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, halo-alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_3 ;
- R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_3 ;
- R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_3 ;
- 30 p representa un número entero de 0 o 1;
- q representa un número entero de 0 o 1;

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

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

- 35 R^{1a} representa un grupo alcoxi C_1-C_3 ;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;
- Y representa a CR^{2a} ;
- Z representa a CR^{2b} ;
- R^{2a} representa un grupo alquil C_1-C_3 ; y
- R^{2b} representa un grupo alquil C_1-C_3 ;

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

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:

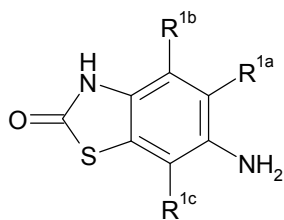
- R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3 ;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno ;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno ;
- 45 Y representa N o CR^{2a} ;
- Z representa N o CR^{2b} ;

con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N ;

- 50 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alquencil C_2-C_4 -, $-X-R^3$; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - o alquencil C_2-C_4 - está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^4 ;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, ciano-, $-X-R^3$; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^4 ;

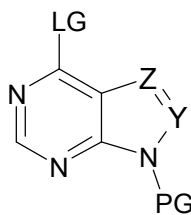
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3- , aril-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3- o aril- está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 ;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3- ;
- 5 o
- R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros ;
- R^4 representa halo-, hidrox-, ciano-, alquil C_1-C_3- , halo-alquil C_1-C_3- , alcoxi C_1-C_3- , halo-alcoxi C_1-C_3- , hidrox-alquil C_1-C_3- , alcoxi C_1-C_3- -alquil C_1-C_3- , halo-alcoxi C_1-C_3- -alquil C_1-C_3- , $-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-O-R^5$, $-O-C(=O)-R^5$, $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $R^5-S(=O)_2-$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$, $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$;
- 10 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6- o cicloalquil C_3-C_6- ;
- R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6- o cicloalquil C_3-C_6- ;
- R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6- o cicloalquil C_3-C_6- ;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:
- 15 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_3- ;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;
- Y representa N o CR^{2a} ;
- Z representa N o CR^{2b} ;
- 20 con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N;
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3- , $-X-R^3$;
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3- , alquil C_2-C_4- , ciano-, $-X-R^3$; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3- opcionalmente está sustituido con 1 grupo R^4 ;
- 25
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3- , aril-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3- o aril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 ;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3- ;
- 30 o
- R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros;
- R^4 representa halo-, hidrox-, ciano-, alquil C_1-C_3- , halo-alquil C_1-C_3- , alcoxi C_1-C_3- , halo-alcoxi C_1-C_3- , hidrox-alquil C_1-C_3- , alcoxi C_1-C_3- -alquil C_1-C_3- , halo-alcoxi C_1-C_3- -alquil C_1-C_3- ,
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
- 35 En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:
- R^{1a} representa un grupo alcoxi C_1-C_3- ;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;
- 40 Y representa N o CR^{2a} ;
- Z representa N o CR^{2b} ;
- con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N;

- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, $-X-R^3$ -,
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alquilil C_2-C_4 -, ciano-, $-X-R^3$ -, en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - opcionalmente está sustituido con 1 grupo R^4 -,
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: $-S(=O)_2$ -, $-C(=O)-O$ -, $-C(=O)-(NR^{3a})$ -;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, aril-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - o aril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 -,
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3 -;
- o
- R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros;
- R^4 representa halo-, hidrox-, ciano-, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alcoxi C_1-C_3 -, hidroxialquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, halo-alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
- En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, anterior, en la que:
- R^{1a} representa un grupo alcoxi C_1-C_3 -;
- R^{1b} representa un átomo de hidrógeno;
- R^{1c} representa un átomo de hidrógeno;
- Y representa N o CR^{2a} -,
- Z representa N o CR^{2b} -,
- con la condición de que no más de uno de Y y Z representen N;
- R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, $-X-R^3$ -,
- R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_3 -, alquilil C_2-C_4 -, ciano-, $-X-R^3$ -, en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - opcionalmente está sustituido con 1 grupo R^4 -,
- X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: $-S(=O)_2$ -, $-C(=O)-O$ -, $-C(=O)-(NR^{3a})$ -;
- R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, aril-; en el que dicho grupo aril- opcionalmente está sustituido, de manera idéntica o diferente, con 1 grupo R^4 -,
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3 -;
- o
- R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros;
- R^4 representa halo-, hidrox-, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alcoxi C_1-C_3 -;
- o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.
- Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de la fórmula general I anterior.
- Aún más particularmente, la presente invención abarca a los compuestos de la fórmula general I que se desvelan a continuación más adelante en la sección de Ejemplos de este texto.
- De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la presente invención, que comprenden dichos procedimientos los pasos como se describen en la Sección Experimental del presente documento.
- En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general I, anterior, en la que el procedimiento, un compuesto intermedio de fórmula general II:



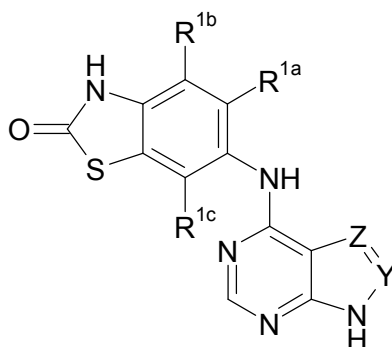
II

en la que R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son como se han definido para los compuestos de la fórmula general I, anterior, se deja reaccionar con un compuesto intermedio de la fórmula general IIIb:



IIIb

- 5 en la que Y y Z son como se han definido para los compuestos de la fórmula general I, anterior, LG representa un grupo saliente, como por ejemplo un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonyloxi o nonafluorobutylsulfonyloxi por ejemplo, y PG representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo mesil-, tosil-, fenilsulfonyl-, tetrahidropiranoil- o acil-, que proporciona por lo tanto un compuesto de la fórmula general I:



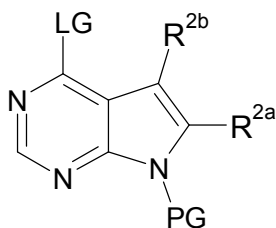
I

10

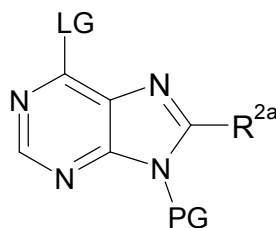
en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, Y y Z son como se han definido para los compuestos de la fórmula general I, anterior.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, anterior.

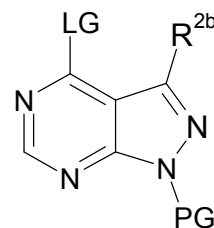
- 15 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos intermedios de la fórmula IIIa, IIIc o IIId:



IIIa



IIIc



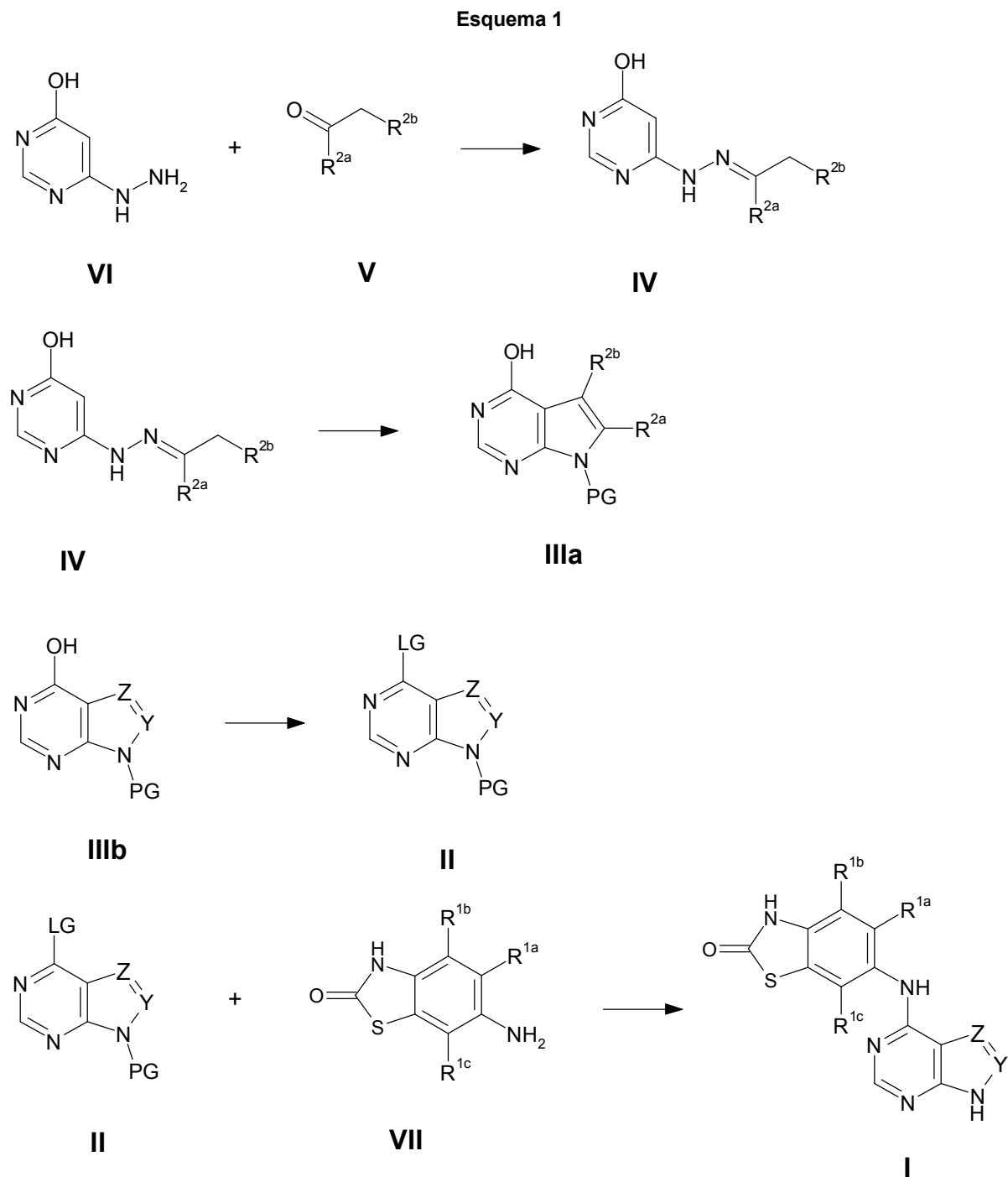
III d

en la que R^{2a} y R^{2b} son como se han definido para los compuestos de la fórmula general I anterior, PG representa un

átomo de hidrógeno o un grupo protector y LG representa un grupo saliente.

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

5 Los compuestos de fórmula general II, IIIa, IIIb, IV, V, VI y VII en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , Y y Z tienen el significado dado para la fórmula general I, anterior, LG representa un grupo saliente y PG representa un grupo protector o a un átomo de hidrógeno, se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos que se muestran en el Esquema 1.



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

Estas modificaciones pueden ser tal como por ejemplo la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para una persona experta en la materia.

5 Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible poner en práctica dos o más pasos sucesivos sin un procesamiento intermedio, por ejemplo, en una reacción en un solo recipiente, lo cual ha de resultar evidente para los expertos en la materia.

10 Los compuestos de fórmula **VI**, **IIIa**, **IIIb** o **II** se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo aplicando los procedimientos descritos en el *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46 (12), 6002 - 6014, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, 39 (12), 2285 - 2292 o *Tetrahedron*, 1992, 48 (37), 8089 - 8100.

15 Los compuestos de fórmula **V** se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por la persona experta en la materia.

Los compuestos de fórmula **VII** se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo aplicando procedimientos descritos en US 4,370,340.

20 Los compuestos de la fórmula **IV** se puede sintetizar haciendo reaccionar al compuesto **VI** con el compuesto carbonilo **V** en un disolvente inerte, como por ejemplo, etanol o metanol a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

25 Los compuestos de la fórmula **IIIa** en los que Y representa a CR^{2a} y Z representa a CR^{2b} también se pueden sintetizar calentando a los compuestos de la fórmula **IV** con un aditivo o disolvente inerte, como por ejemplo, xilol, 2-[2-(2-*terc*-butoxi)etoxi]-2-metilpropano o 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano, o sin el mismo a temperaturas dentro del intervalo entre 100 °C y 400 °C y presiones dentro del intervalo entre 1 atmósfera y 5 MPa (50 bar). El calentamiento se puede llevar a cabo opcionalmente usando irradiación con microondas opcionalmente con un aditivo para mejorar la absorción de la radiación de microondas, como por ejemplo, un líquido iónico, como por ejemplo, 3-(trifenilfosfonio)-propano-1-sulfonato. Los compuestos de la fórmula **II** en las que LG representa un grupo saliente, como por ejemplo, un átomo de halógeno tal como, por ejemplo, un átomo de cloro o bromo, se obtienen de los compuestos de la fórmula **IIIb** haciendo reaccionar al alcohol con un agente halogenante, como por ejemplo, tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo con un disolvente inerte adicional tal como, por ejemplo, tolueno o sin el mismo, a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

35 Los compuestos de la fórmula **II** en las que LG representa un grupo saliente, como por ejemplo, un alquilsulfonato tal como, por ejemplo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato o 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato o un arilsulfonato, como por ejemplo, bencenosulfonato o 4-metilbencenosulfonato se obtienen de compuestos de la fórmula **IIIb** haciendo reaccionar al alcohol con un alquilsulfonato apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo o trifluorocloruro de metanosulfonilo o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo o haciendo reaccionar al alcohol con un arilsulfonato apropiado tal como, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en un disolvente inerte, como por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno o diclorometano opcionalmente en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, trietilamina o piridina o N,N-dimetilpiridin-4-amina a temperaturas dentro del intervalo entre -40 °C y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

45 Los compuestos de la fórmula **I** se pueden sintetizar haciendo reaccionar a los compuestos de la fórmula **II** con un compuesto de fórmula general **VII** con R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, según se los definió para la fórmula general **I**. La 6-amino-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona opcionalmente sustituida **VII** reemplaza al LG en los compuestos de fórmula general **II** para formar las aminas de fórmula general **I**.

50 Los compuestos de fórmula general **II** se pueden hacer reaccionar con aminas de la fórmula **VII** opcionalmente en presencia de un ácido, como por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte, como por ejemplo, etanol o 1,4-dioxano a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, para dar compuestos de fórmula general **I**.

55 Los compuestos de fórmula general **I** también se pueden construir por reacciones de acoplamiento del tipo de Ullmann en presencia de catalizadores apropiados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de cobre como diacetato de cobre (II) o cloruro de cobre (I) en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, carbonato de cesio comenzando a partir de compuestos de fórmula general **II**. Opcionalmente, se pueden añadir ligandos apropiados como la N,N-dimetilglicina o pirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo monoácido. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas dentro del intervalo entre -40 °C y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo. Los compuestos de fórmula general **IIIa**, **IIIb**, **II** o **I** en las que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} y/o R^{2b} representan un átomo de

halógeno tal como, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, se pueden modificar adicionalmente mediante reacciones de acoplamiento tales como, por ejemplo reacciones de acoplamiento del tipo de Ullmann, Negishi, Suzuki o Sonogashira.

5 Dichas reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en presencia de catalizadores apropiados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de cobre o paladio, como por ejemplo, diacetato de cobre (II), cloruro de cobre (I), acetato de paladio (II), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1,-bis(difenilfosfino) ferroceno)-dicloropaladio (II) y opcionalmente aditivos apropiados tales como, por ejemplo, fosfinas, como por ejemplo, P(oTol)₃ o trifenilfosfina y, opcionalmente con una base apropiada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, 2-metilpropan-2-olato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato tribásico de potasio en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los ejemplos de dichas reacciones de acoplamiento se pueden ver en el libro de texto cuyo título es "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) septiembre de 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.

15 Los compuestos de fórmula general **IIIa**, **IIIb**, **II** o **I** en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} o R^{2b} representa un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, también se puede modificar adicionalmente por reacciones de sustitución. Dichos átomos de halógeno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} y/o R^{2b} se pueden sustituir por nucleófilos como aminas primarias o secundarias, alcóxidos, tiolatos o grupos que portan carbonos aniónicos para añadir aminas secundarias o terciarias, éteres, tioéteres o grupos unidos a carbono. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes inertes como tetrahidrofurano.

20 Además, los residuos en los compuestos de fórmulas **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, o **VII** se pueden modificar opcionalmente usando, por ejemplo, reacciones de oxidación, reducción, sustitución o eliminación y condiciones que son bien conocidas por la persona experta en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los tioéteres se pueden oxidar usando reactivos de oxidación como ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, oxona o dimetildioxirano en disolventes inertes como diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la proporción estequiométrica entre el reactivo oxidante y se obtendrán los compuestos sulfóxidos o sulfonas mencionados anteriormente o mezclas de los mismos.

25 Además, los compuestos de la fórmula **I** de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe en el presente documento, por cualquier procedimiento conocido por la persona experta en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula **I** de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier procedimiento conocido por la persona experta en la materia.

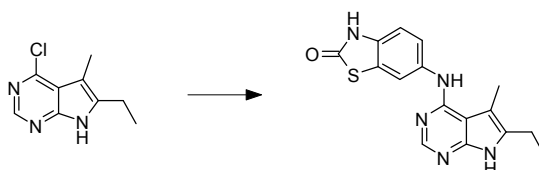
Los compuestos e intermedios que se producen de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por la persona experta en la materia y puede haber varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar por agitación usando un disolvente apropiado. En algunos casos, los compuestos se puede purificar mediante cromatografía, en particular cromatografía rápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute[®] Flash o el gel de sílice Isolute[®] Flash NH₂ en combinación con un sistema de cromatografía apropiado, tal como un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un purificador automático Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada apropiada y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

45 **Ejemplos**

La nomenclatura química de los ejemplos e intermedios se llevó a cabo usando software ACD (Name Batch versión 12,01.)

Ejemplo 1

6-[(6-Etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



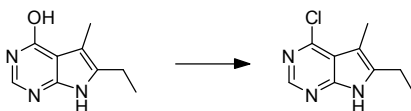
50 Una mezcla que comprendía 60,0 mg (307 μmol) de 4-cloro-6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de

acuerdo con el ejemplo intermedio 1a), 51 mg de 6-amino-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (n.º CAS: 56354-98-4), 1,75 ml de etanol y 16,9 µl de ácido clorhídrico (4 M en dioxano) se hizo reaccionar a 110 °C durante 10 horas. El residuo se digirió en una mezcla de éter dietílico y etanol y se secó para dar 85,3 mg (85 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 1,16 (3H), 2,37 (3H), 2,66 (2H), 7,23 (1H), 7,37 (1H), 7,74 (1H), 8,10 (1H), 9,65 (1H), 12,18 (1H), 12,50 (1H) ppm.

Ejemplo 1a

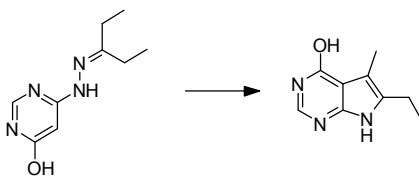
4-Cloro-6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Una mezcla que comprendía 1,18 g (6,64 mmol) de 6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 1b) y 37,1 ml de oxocloruro de fósforo se calentó a 100 °C durante 1 hora. El reactivo se separó y el residuo se purificó por cromatografía. El producto se purificó adicionalmente por digestión con éter dietílico para dar 855 mg (66 %) del compuesto del título.

Ejemplo 1b

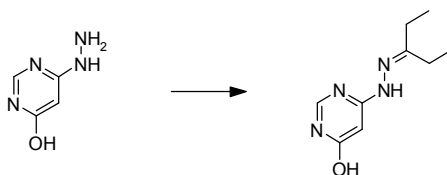
6-Etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol



Una mezcla que comprendía 735 mg (3,78 mmol) de 6-[2-(pentan-3-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 1c) y 20 ml de 2-[2-(2-*tert*-butoxi)etoxi]-2-metilpropano se calentó a 250 °C durante 2,5 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico para dar 477 mg (68 %) del compuesto del título.

Ejemplo 1c

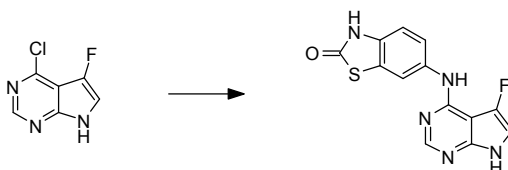
6-[2-(Pentan-3-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol



Una mezcla que comprendía 5,0 g (39,6 mmol) de 6-hidrazinopirimidin-4-ol/6-hidrazinopirimidin-4(1H)-ona (n.º CAS: 29939-37-5), 5,12 g de pentan-3-ona y 80,8 ml de etanol se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a 3 °C, el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico para dar 5,82 g (72 %) del compuesto del título.

Ejemplo 2

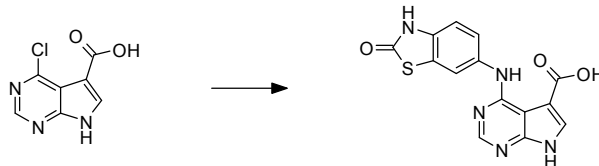
6-[(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



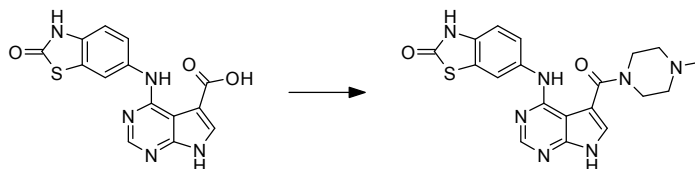
Se transformado 60,0 mg (350 µmol) de 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 582313-57-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 86,2 mg (78 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,17 (1H), 7,38 (1H), 7,41 (1H), 7,81 (1H), 8,20 (1H), 10,07 (1H), 12,05 (1H), 12,37 (1H)

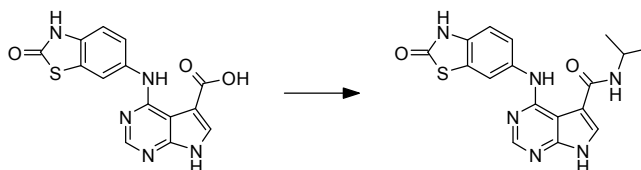
ppm.

Ejemplo 3**Ácido 4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico**

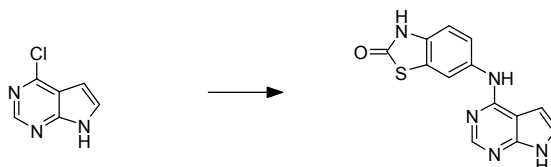
- 5 Se transformaron 30 mg (152 μ mol) de ácido 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (n.º CAS: 186519-92-6) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 48,2 mg (92 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 7,14 (1H), 7,44 (1H), 8,07 (1H), 8,13 (1H), 8,34 (1H), 11,42 (1H), 11,94 (1H), 12,92 (1H), 12,28-14,33 (1H) ppm.

Ejemplo 4**6-({5-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino}-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

- 15 Una mezcla que comprendía 18,7 mg (57 μ mol) de ácido 4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 3), 0,64 ml de N,N-dimetilformamida, 57,2 mg de 1-metilpiperazina, 136 μ l de solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (50 % en acetato de etilo) y 29,9 μ l de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina se agitó a 23 °C durante 2 días. Se añadió agua, la solución se neutralizó mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio, se retiraron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía para dar 10,9 mg (44 %) del compuesto del título.
 20 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 2,18 (3H), 2,36 (4H), 3,77 (4H), 7,07 (1H), 7,39 (1H), 7,72 (1H), 8,16 (1H), 8,31 (1H), 10,74 (1H), 11,74 (1H), 12,41 (1H) ppm.

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

- 25 Se transformaron 18,7 mg (57 μ mol) de ácido 4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il) amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 3) de manera análoga a la del ejemplo 4 usando propan-2-amina para dar después del tratamiento y la purificación, 3,2 mg (14 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 1,18 (6H), 4,15 (1H), 7,08 (1H), 7,47 (1H), 8,12 (1H), 8,21-8,31 (3H), 11,72 (1H), 12,28 (1H), 12,32 (1H) ppm.

Ejemplo 6**6-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

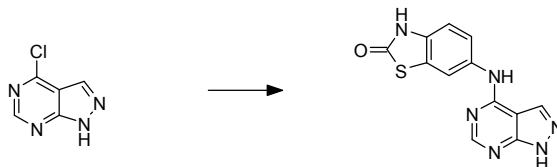
Se transformaron a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 221 mg (79 %) del compuesto

del título.

RMN ¹H (DMSO-d6): δ = 6,69 (1H), 7,06 (1H), 7,18 (1H), 7,56 (1H), 8,17, (1H), 8,21 (1H), 9,30 (1H), 11,76 (1H), 11,71 (1H) ppm.

Ejemplo 7

5 6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

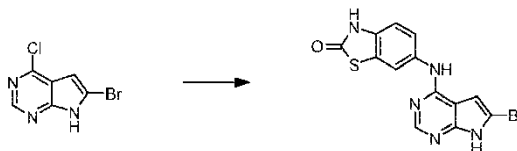


Se transformaron 150 mg (971 μmol) de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (n.º CAS: 5399-92-8) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 69,5 mg (24 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (DMSO-d6): δ = 7,11 (1H), 7,52 (1H), 8,11 (1H), 8,15 (1H), 8,33 (1H), 9,98 (1H), 11,82 (1H), 13,57 (1H) ppm.

Ejemplo 8

6-[(6-Bromo-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

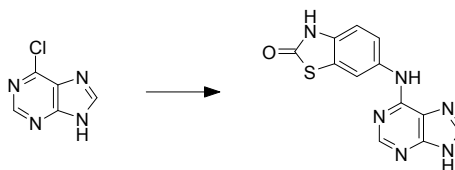


15 Se transformaron 500 mg (2,15 mmol) de 6-bromo-4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 784150-41-0) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 689 mg (88 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d6): δ = 6,78 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 8,11 (1H), 8,20 (1H), 9,30 (1H), 11,75 (1H), 12,50 (1H) ppm.

20 Ejemplo 9:

6-(9H-Purin-6-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

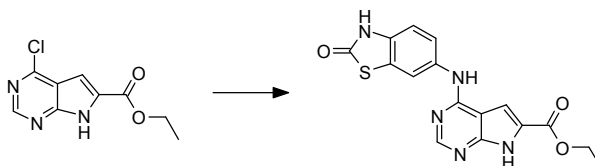


se transformaron 150 mg (971 μmol) de 6-cloro-9H-purina (n.º CAS: 87-42-3) se transformaron de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 78 mg (28 %) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (DMSO-d6): δ= 7,04 (1H), 7,68 (1H), 8,14 (1H), 8,22 (1H), 8,31 (1H), 9,72 (1H), 12,40 (2H) ppm.

Ejemplo 10:

4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



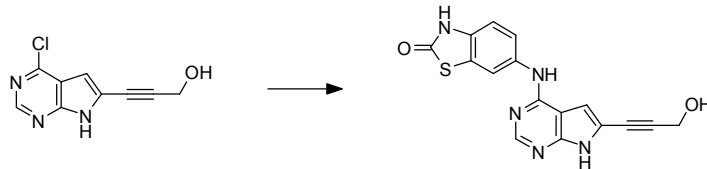
30 Se transformaron 160 mg (μmol) de 4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (n.º CAS: 187725-00-4) se transformaron de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 211 mg (68 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-d6): δ= 1,31 (3H), 4,29 (2H), 7,09 (1H), 7,54 (1H), 7,58 (1H), 8,19 (1H), 8,32 (1H), 9,64 (1H), 11,78

(1H), 12,53 (1H) ppm.

Ejemplo 11:

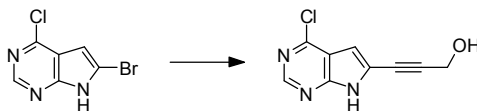
6-[[6-(3-Hidroxi-prop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



- 5 Se transformaron 210 mg (1,01 mmol) de 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)prop-2-in-1-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 11a) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 274 mg (76 %) del compuesto del título.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ= 4,32 (2H), 5,37 (1H), 6,90 (1H), 7,07 (1H), 7,53 (1H), 8,10 (1H), 8,23 (1H), 9,38 (1H), 11,75 (1H), 12,16 (1H) ppm.

10 **Ejemplo 11a:**

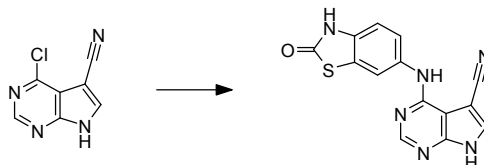
3-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il)prop-2-in-1-ol



- 15 Una mezcla que comprendía 3,00 g (12,9 mmol) de 6-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 784150-41-0), 90 ml de tetrahidrofurano, 3,0 ml de prop-2-in-1-ol, 246 mg de yoduro de cobre (I), 746 mg de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) y 3,93 ml de N,N-diisopropiletilamina se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/metanol (8:2). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía para dar 833 mg (31 %) del compuesto del título.

Ejemplo 12:

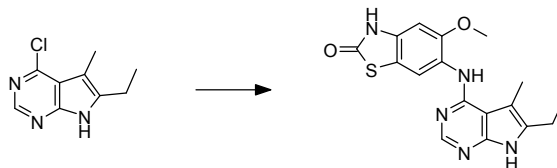
20 **4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo**



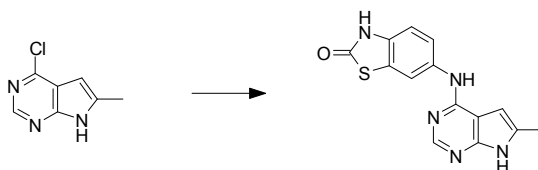
- 25 Se transformaron 50 mg (280 μmol) de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (n.º CAS: 24391-41-1) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 38 mg (42 %) del compuesto del título.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ= 7,07 (1H), 7,39 (1H), 7,83 (1H), 8,24 (1H), 8,32 (1H), 8,64 (1H), 12,23 (1H) ppm.

Ejemplo 13:

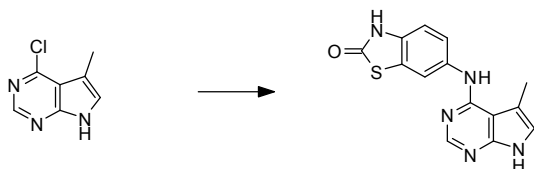
6-[[6-Etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona



- 30 Se transformaron 25 mg (128 μmol) de 4-cloro-6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 1a) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 22,3 mg (47 %) del compuesto del título.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ= 1,16 (3H), 2,38 (3H), 2,63 (2H), 3,88 (3H), 6,79 (1H), 7,85 (1H), 8,16 (1H), 8,66 (1H), 11,49 (1H), 11,71 (1H) ppm.

Ejemplo 14:**6-[(6-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

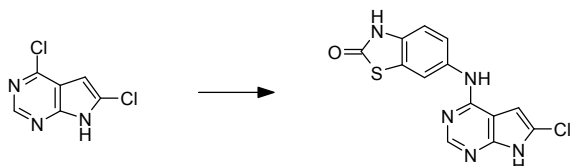
- 5 Se transformaron 129 mg (770 μmol) de 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 35808-68-5) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 10 mg (4 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 2,32 (3H), 6,35 (1H), 7,05 (1H), 7,55 (1H), 8,14 (2H), 9,10 (1H), 11,53 (1H), 11,71 (1H) ppm.

Ejemplo 15:**6-[(5-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

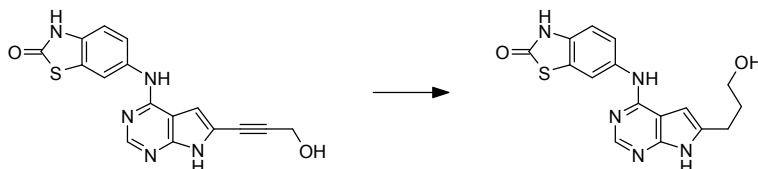
- 10 Se transformaron 125 mg (746 μmol) de 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 1618-36-6) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 20,0 mg (9 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 2,47 (3H), 6,97 (1H), 7,07 (1H), 7,52 (1H), 7,93 (1H), 8,02 (1H), 8,14 (1H), 11,41 (1H), 11,71 (1H) ppm.

Ejemplo 16:

- 15 **6-[(6-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

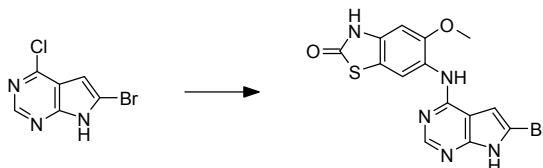


Se transformaron 125 mg (665 μmol) de 4,6-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 97337-32-1) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 15,0 mg (7 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 6,70 (1H), 7,09 (1H), 7,54 (1H), 8,13 (1H), 8,24 (1H), 9,33 (1H), 11,78 (1H), 12,58 (1H) ppm.

Ejemplo 17:**6-[[6-(3-Hidroxipropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

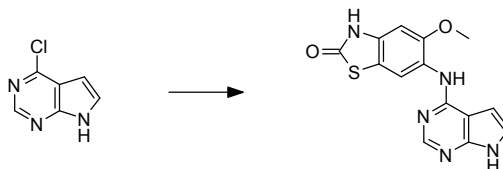
- 25 Una mezcla que comprendía 262 mg (777 μmol) de 6-[[6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 11), 15 ml de etanol, 5 ml de tetrahidrofurano y 41,3 mg de paladio sobre carbono (10 %) se agitó a 23 °C en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Después de la filtración y la retirada de los disolventes, se purificó el producto en bruto por cromatografía y cristalización para dar 12 mg (4 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1,78 (2H), 2,68 (2H), 3,43 (2H), 4,50 (1H), 6,39 (1H), 7,04 (1H), 7,55 (1H), 8,15 (1H), 8,17 (1H), 9,13 (1H), 11,56 (1H), 11,75 (1H) ppm.

30

Ejemplo 18:**6-[(6-Bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

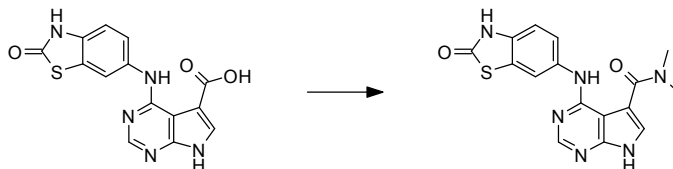
5 Se transformaron 25 mg (108 μ mol) de 6-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 784150-41-0) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 11,8 mg (27 %) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,77 (3H), 6,62 (1H), 6,80 (1H), 7,82 (1H), 8,08 (1H), 8,67 (1H), 11,92 (1H), 12,37 (1H) ppm.

Ejemplo 19:**5-Metoxi-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

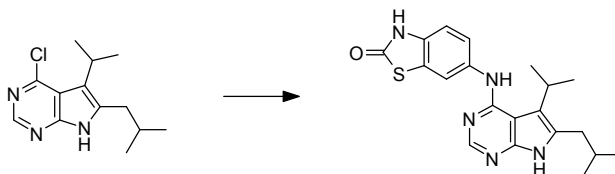
10 Se transformaron 20 mg (130 μ mol) de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS. 3680-59-1) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 8,0 mg (19 %) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,78 (3H), 6,49 (1H), 6,80 (1H), 7,13 (1H), 7,88 (1H), 8,11 (1H), 8,56 (1H), 11,61 (2H) ppm.

Ejemplo 20:**N,N-dimetil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida**

20 Se transformaron 64,6 mg (178 μ mol) de ácido 4-[(2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 3) de manera análoga a la del ejemplo 4 usando N-metilmetanamina para dar después del tratamiento y la purificación, 32,6 mg (49 %) del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,22 (6H), 7,09 (1H), 7,42 (1H), 7,84 (1H), 8,20 (1H), 8,33 (1H), 11,23 (1H), 11,76 (1H), 12,42 (1H) ppm.

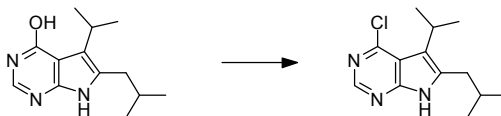
Ejemplo 21:**6-[(6-Isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

25 Se transformaron 90 mg (357 μ mol) de 4-cloro-6-isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 21a) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 46,1 mg (32 %) del compuesto del título.

30 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 0,89 (6H), 1,35 (6H), 1,99 (1H), 2,58 (2H), 3,47 (1H), 7,07 (1H), 7,48 (1H), 7,52 (1H), 7,92 (1H), 8,11 (1H), 11,41 (1H), 11,80 (1H) ppm.

Ejemplo 21a:

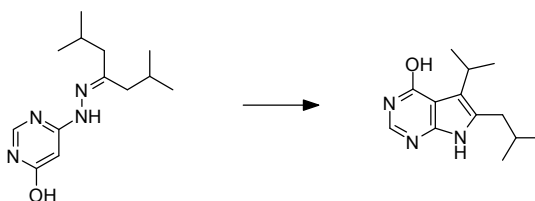
4-Cloro-6-isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



- 5 Se transformaron 1,25 g (5,35 mmol) de 6-isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 21b) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1a para dar después del tratamiento y la purificación, 470 mg (28 %) del compuesto del título.

Ejemplo 21b:

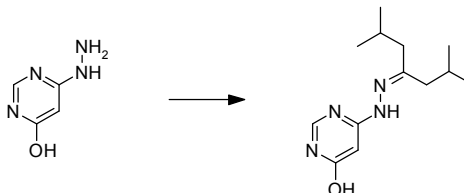
6-Isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol



- 10 Se transformaron 6,00 g (23,97 mmol) de 6-[2-(2,6-dimetilheptan-4-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 21c) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1b para dar después del tratamiento y la purificación, 1,25 g (22 %) del compuesto del título.

Ejemplo 21c:

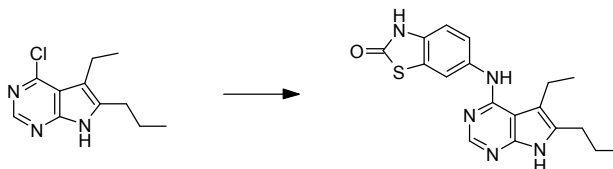
6-[2-(2,6-Dimetilheptan-4-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol



- 15 Se transformaron 10,00 g (79,3 mmol) de 6-hidrazinopirimidin-4-ol (n.º CAS: 29939-37-5) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1c usando 2,6-dimetilheptan-4-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 8,77 g (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo 22:

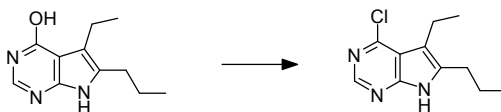
- 20 **6-[(5-Etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**



- 25 Se transformaron 100 mg (447 μ mol) de 4-cloro-5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 22a) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 66,5 mg (40 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 0,89 (3H), 1,12 (3H), 1,62 (2H), 2,61 (2H), 2,85 (2H), 7,07 (1H), 7,49 (1H), 7,84 (1H), 7,90 (1H), 8,10 (1H), 11,41 (1H), 11,71 (1H) ppm.

Ejemplo 22a:

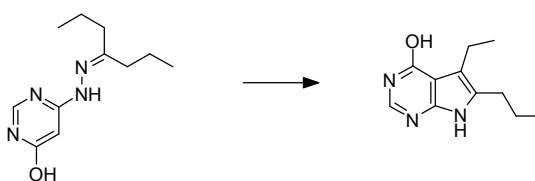
4-Cloro-5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



- 5 Se transformaron 3,24 g (15,79 mmol) de 5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 22b) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1a para dar después del tratamiento y la purificación, 3,62 g (97 %) del compuesto del título.

Ejemplo 22b:

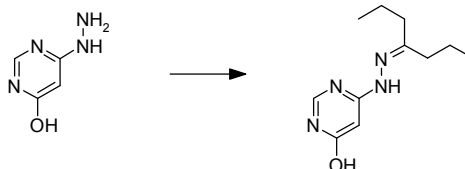
5-Etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol



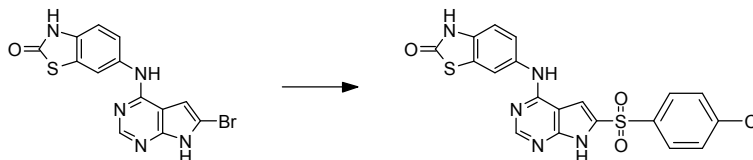
- 10 Se transformaron 6,00 g (27,99 mmol) de 6-[2-(heptan-4-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol (preparado de acuerdo con el ejemplo intermedio 22c) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1b para dar después del tratamiento y la purificación, 3,24 g (56 %) del compuesto del título.

Ejemplo 22c:

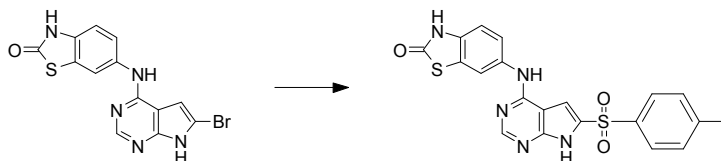
6-[2-(Heptan-4-iliden)hidrazino]pirimidin-4-ol



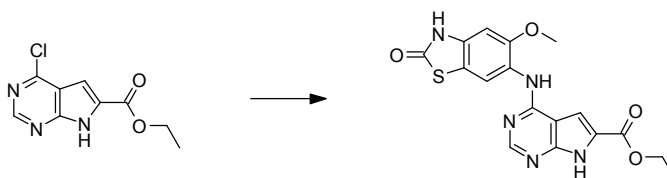
- 15 Se transformaron 10,0 g (79,3 mmol) de 6-hidrazinopirimidin-4-ol (n.º CAS: 29939-37-5) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 1c usando heptan-4-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 13,5 g (77 %) del compuesto del título.

Ejemplo 23:20 **6-({6-[(4-Clorofenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino}-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

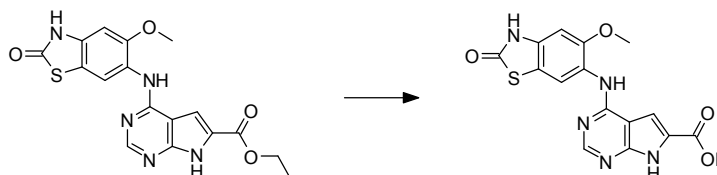
- 25 Una mezcla que comprendía 50 mg (138 μ mol) de 6-[(6-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 8), 0,6 ml de sulfóxido de dimetilo, 109,7 mg de 4-clorobencenosulfonato de sodio, 7,7 mg de (mubencen-1,2,3,4-tetra-1kappa²C¹,C²:2kappa²C³,C⁴)[bis(trifluorometanosulfonato-kappaO)]dicobre, 2,97 μ l de N,N-dimetiletano-1,2-diamina se calentó a 120 °C durante 2 horas para dar después de una cromatografía 2,2 mg (3 %) del compuesto del título.
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7,11 (1H), 7,56 (1H), 7,62 (1H), 7,74 (2H), 8,01 (2H), 8,16 (1H), 8,36 (1H), 9,79 (1H), 11,81 (1H), 13,16 (1H) ppm.

Ejemplo 24:**6-[(6-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

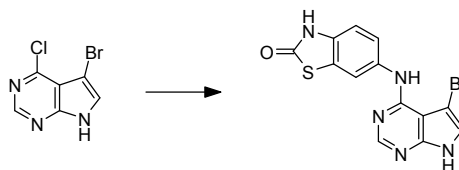
- 5 Se transformaron 50 mg (138 μmol) de 6-[(6-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (preparada de acuerdo con el ejemplo 8) de manera análoga a la del ejemplo intermedio 23 usando sodio 4-metilbencenosulfonato para dar después del tratamiento y la purificación, 6,7 mg (11 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 2,37 (3H), 7,11 (1H), 7,45 (2H), 7,53-7,60 (2H), 7,90 (2H), 8,17 (1H), 8,35 (1H), 9,75 (1H), 11,80 (1H), 13,08 (1H) ppm.

Ejemplo 25:**4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo**

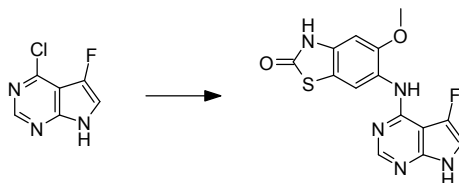
- 15 Se transformaron 75 mg (332 μmol) de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (n.º CAS: 187725-00-4) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 20,0 mg (15 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1,31 (3H), 3,78 (3H), 4,30 (2H), 6,81 (1H), 7,38 (1H), 7,82 (1H), 8,19 (1H), 9,08 (1H), 12,44 (1H), 11,82 (1H) ppm.

Ejemplo 26:**Ácido 4-[(5-Metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico**

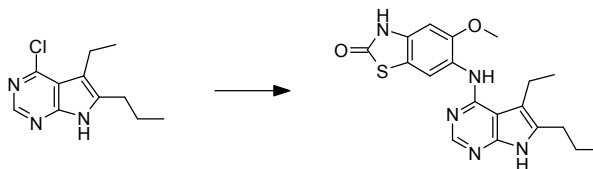
- 20 Una mezcla de 15 mg (39 μmol) de 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 25), 234 μl de hidróxido de litio acuoso (1 molar) y 1,0 ml de tetrahidrofurano se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (4 N). El precipitado se filtró, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar 10,1 mg (69 %) del compuesto del título.
- 25 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,79 (3H), 6,93 (1H), 7,52 (1H), 7,72 (1H), 8,27 (1H), 11,04 (1H), 12,11 (1H), 13,29 (1H) ppm.

Ejemplo 27:**6-[(5-Bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

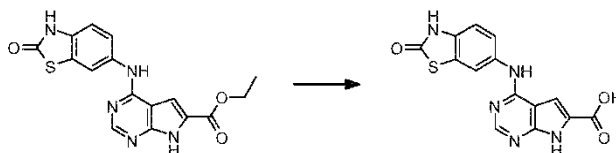
- 30 Se transformaron 50 mg (215 μmol) de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 22276-95-5) de manera análoga a la del ejemplo 1 para dar después del tratamiento y la purificación, 65 mg (79 %) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 7,10 (1H), 7,50 (1H), 7,54 (1H), 8,03 (1H), 8,15 (1H), 8,25 (1H), 11,74 (1H), 12,22 (1H) ppm.

Ejemplo 28:**6-[(5-Fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

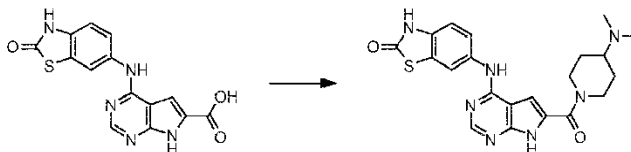
5 Se transformaron 50 mg (291 μ mol) de 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (n.º CAS: 582313-57-3) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 2,9 mg (3 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 3,87 (3H), 6,81 (1H), 7,22 (1H), 7,95 (1H), 8,25 (1H), 8,45 (1H), 11,66 (1H), 11,76 (1H) ppm.

Ejemplo 29:**6-[(5-Etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

10 Se transformaron 100 mg (447 μ mol) de 4-cloro-5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada de acuerdo con el ejemplo intermedio 22a) de manera análoga a la del ejemplo 1 usando 6-amino-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona para dar después del tratamiento y la purificación, 3,2 mg (2 %) del compuesto del título.
 15 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 0,89 (3H), 1,24 (3H), 1,63 (2H), 2,62 (2H), 2,78 (2H), 3,91 (3H), 6,81 (1H), 7,68 (1H), 8,20 (1H), 8,72 (1H), 11,46 (1H) ppm.

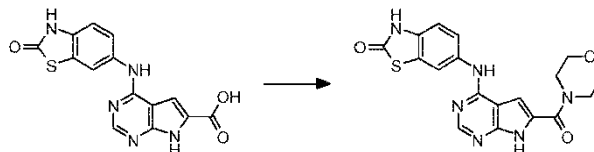
Ejemplo 30**Ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico**

20 Se transformaron 1,60 g (4,50 mmol) de 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el ejemplo 10) de manera análoga al ejemplo 26 para dar, después del tratamiento y la purificación, 1,39 g (90 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 7,12 (1H), 7,48 (1H), 7,61 (1H), 8,20 (1H), 8,33 (1H), 9,66 (1H), 11,83 (1H), 12,43 (1H), 12,86-13,19 (1H) ppm.

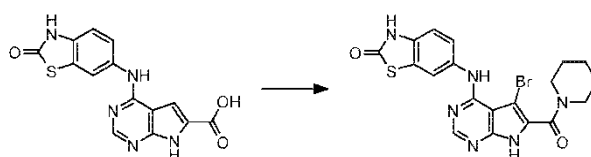
Ejemplo 31**6-[(6-[(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

30 Se transformaron 150 mg (458 μ mol) de ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando N,N-dimetilpiperidin-4-amina para dar, después del tratamiento y la purificación, 10 mg (5 %) del compuesto del título.
 RMN 1 H (DMSO-d₆): δ = 1,29-1,46 (2H), 1,79-1,90 (2H), 2,20 (6H), 2,35-2,46 (1H), 2,90-3,14 (2H), 4,27-4,44 (2H), 6,97-7,05 (1H), 7,11 (1H), 7,50-7,62 (1H), 8,14 (1H), 8,29 (1H), 9,49 (1H), 12,02-12,35 (1H) ppm.

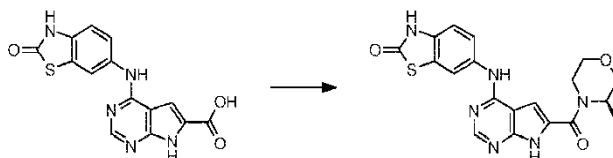
Ejemplo 32

6-[[6-(Morfolin-4-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona

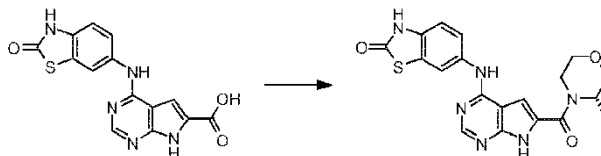
5 Se transformaron 150 mg de ácido (458 μmol) 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando morfolina para dar, después del tratamiento y la purificación, 25,0 mg (12 %) del compuesto del título.
 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,61-3,77 (8H), 7,09 (1H), 7,12 (1H), 7,54-7,60 (1H), 8,18 (1H), 8,31 (1H), 9,55 (1H), 12,19-12,32 (1H) ppm.

Ejemplo 33**6-[[5-Bromo-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

10 Se transformaron 10 mg (24,6 μmol) de ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando piperidina para dar, después del tratamiento y la purificación, 10,2 mg (79 %) del compuesto del título.
 15 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1,39-1,74 (6H), 3,21-3,76 (4H), 7,05-7,19 (1H), 7,48-7,62 (1 H), 8,01 (1 H), 8,21-8,33 (2H), 11,44-12,05 (1 H), 12,49-12,86 (1 H) ppm.

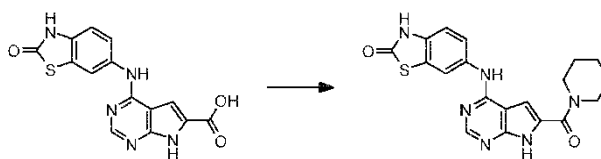
Ejemplo 34**6-[[6-[(2R)-2-Metilmorfolin-4-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

20 Se transformaron 150 mg (458 μmol) de ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando (3R)-3-metilmorfolina para dar, después del tratamiento y la purificación, 20,5 mg (10 %) del compuesto del título.
 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1,34 (3H), 3,30-3,71 (4H), 3,85-3,94 (1H), 4,03-4,13 (1H), 4,43-4,52 (1H), 7,03-7,07 (1H), 7,12 (1H), 7,52-7,60 (1H), 8,17 (1H), 8,30 (1H), 9,48-9,57 (1H), 11,76-11,87 (1H), 12,15-12,29 (1H). ppm.

Ejemplo 35**6-[[6-[(2S)-2-Metilmorfolin-4-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**

25 Se transformaron 150 mg (458 μmol) de ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando (3S)-3-metilmorfolina para dar, después del tratamiento y la purificación, 10,2 mg (5 %) del compuesto del título.
 30 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1,34 (3H), 3,20-3,47 (2H), 3,55-3,62 (1 H), 3,66-3,72 (1 H), 3,87-3,93 (1H), 4,03-4,15 (1H), 4,42-4,54 (1H), 7,03-7,07 (1H), 7,10-7,14 (1H), 7,54-7,59 (1 H), 8,16-8,18 (1 H), 8,30 (1 H), 9,50-9,54 (1 H), 12,01-12,36 (1 H) ppm.

Ejemplo 36**6-[[6-(Piperidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona**



Se transformaron 150 mg (458 μ mol) de ácido 4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (preparado de acuerdo con el ejemplo 30) de manera análoga al ejemplo 4 usando piperidina para dar, después del tratamiento y la purificación, 47,0 mg (26 %) del compuesto del título.

5 RMN 1 H (DMSO- d_6): δ = 1,50-1,75 (6H), 3,67 (4H), 7,02 (1H), 7,12 (1H), 7,57 (1H), 8,17 (1H), 8,29 (1H), 9,50 (1H), 11,63-11,83 (1H), 12,16 (1H) ppm.

Además, los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal descrita en el presente documento, mediante cualquier procedimiento conocido por la persona experta en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido por la persona con experiencia en la materia.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

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

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la comprimido una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la comprimido y a evitar la adhesión del material de la comprimido a las superficies de los colorantes de la comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las comprimidos y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes polietilenados, con o sin el agregado de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la 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 acacia y goma tragacanto, (2) fosfatidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de la condensación de

dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

5 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de maní, 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 abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

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

15 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasnovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin el agregado de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos. Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

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

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

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

60 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden

usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. n.º 5023252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento a modo de referencia). Pueden construirse dichos parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

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

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de 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.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina); **adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CClF₃);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencilico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

- agentes portadores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, edetato disódico y ácido edético);
- 5 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Anaranjado n.º 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitan, monoestearato de polioxietileno 50);
- 10 **agentes de encapsulación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, aceite mineral y glicerina);
- 15 **aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, lanolina, pomadas hidrofílicos, pomadas de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, pomada blanco, pomada amarillo y pomada de agua de rosa);
- 20 **potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ftalato de dietilo y glicerol);
- 25 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 30 **bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);
- 35 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, goma tragacanto y Veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);
- anti-adherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, estearato de magnesio y talco);
- 40 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 45 **agentes de recubrimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, fosfato de calcio dibásico);

5 **desintegradores para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

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

10 **opacantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, dióxido de titanio);

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, cera de carnaúba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

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

15 **agentes que incrementan la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, heptadecaetilen oxacetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de la presente invención como sigue a continuación.

20 Solución IV estéril. Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

25 Polvo liofilizado que puede administrarse por vía IV. Se puede hacer un preparado estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa estéril, inyectable 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa 5 % a 0.2 - 0.4 mg/ml, y se administra o bien como un bolo IV o por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

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

30 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio

9 mg/ml de alcohol bencílico

35 Cápsulas con un recubrimiento duro. Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

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

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

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata. Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren agua.

Terapias de combinación

En la presente invención, el término "combinación" se usa con el significado conocido por los expertos en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de elementos.

En la presente invención, una "combinación fija" se usa con el significado conocido para las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una unidad de dosificación o como una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en combinación para una administración simultánea, como por ejemplo en una formulación. Otro ejemplo de "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar formando parte de una combinación.

En la presente invención, una combinación no fija o "conjunto de elementos" se usa con el significado conocido para las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de elementos es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de elementos se puede administrar por separado, en forma secuencial, simultáneamente, de manera concurrente o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en la que la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también está relacionada con las combinaciones de este tipo. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes quimioterapéuticos o anticancerígenos, por ejemplo, anti-hiperproliferativos conocidos o con agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

Las expresiones "agente quimioterapéutico" y "agente anticancerígeno" hacen referencia, pero sin limitarse a, a los agentes que se detallan a continuación: ¹³¹I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolínato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-¹²⁵, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-¹⁰³, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, rorafimero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus,

tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-⁹⁰ microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas que incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta, o gamma) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados 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, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 1311-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

En otra forma de realización preferida, un compuesto de fórmula general I como se define en el presente documento se puede administrar opcionalmente en combinación con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BIL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, INK128, MK-2206, novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, tricitribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus, ZSTK-474.

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

- (1) producir una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) proporcionar para la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas en las que otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

Métodos para sensibilizar células a la radiación

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

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un procedimiento que causa

o induce daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero en un sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

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

En otro aspecto, la célula es in vitro.

Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la cinasa MKNK-1, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca un compuesto de la fórmula general I que es como se describe y se define en el presente documento, con un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente con una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o con una mezcla que lo comprende, que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como se han mencionado anteriormente.

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

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general I descrito anteriormente, en la manufactura de una composición farmacéutica que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades que se mencionaron en dos párrafos precedentes son enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, o bien son enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, lo que abarca, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

El término "inapropiado", dentro del contexto de la presente invención, particularmente en el contexto de una "respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada", preferentemente hace referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal, que está asociada a la patología de una enfermedad como las que se mencionan en la presente, que es responsable de dicha patología o que da como resultado patología. Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, donde dicha enfermedad es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

Método para tratar trastornos de hiperproliferación

5 Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

10 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitarse a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

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

15 Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero sin limitarse a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero sin limitarse a, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

20 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitarse a, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

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

25 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitarse a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

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

35 Los sarcomas incluyen, pero sin limitarse a, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitarse a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

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

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

Métodos de tratamiento de trastornos por cinasas

45 La frase "actividad de cinasa aberrante" o "actividad serintreonina cinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos

50 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número

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

Dosis y administración

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

La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso de la fármaco" durante el cual un paciente no recibe dosis de la fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

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

Preferentemente, la enfermedad que puede tratarse con el procedimiento mencionado es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

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

Los expertos en la materia han de conocer procedimientos a para analizar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

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

Ensayos biológicos

Se probaron ejemplos en los ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando el análisis se realizó más de una vez, los datos se indican como el promedio o la media de los valores, en los que

- 5 • el valor del promedio, que también se conoce como la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de ocasiones en las que se efectuó el análisis, y
- el valor de la media representa la cifra que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente: si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la media es el valor del medio, mientras que si es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

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

Ensayo de la cinasa MKNK1

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

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

20 Para el ensayo, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la cinasa MKNK1 en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitól 1,0 mM y 0,005 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (0,1 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,06 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la cinasa MKNK1 en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo añadiendo 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, n.º 44921G, y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0071), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

35 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Después se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3.4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la Cl_{50} se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros usando un software local.

Ensayo de la cinasa MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

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

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

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

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

Tabla 1

Ejemplo	Cl_{50} [nM] de MKNK1
1	27
2	27
3	7
4	19
5	4
6	19
7	44
8	5
9	11
10	2
11	6
12	13
13	6
14	25

ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estuvieron dentro del intervalo de 0,0045 µg/ml. La reacción se detuvo añadiendo 5 µl de una solución de reactivos de detección para TR-FRET (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína ribosómica S6 (pSer236) 1 nM de Invitrogen [n.º 44921G] y ProteínaG marcada LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, 0,1 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES 50 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de la energía de resonancia del quelato con Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un aparato Ferastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, de todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se probaron en la misma placa de microtítulo a 11 diferentes concentraciones en el intervalo de entre 20 µM y 0,1 nM (por ejemplo 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, preparando las series de dilución por separado antes del ensayo desde el nivel de las soluciones concentradas 100x en DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar, dependiendo de la pipeta que se utilice) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo de EGFR cinasa

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

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) purificado por afinidad por las células A431 de carcinoma humano (Sigma-Aldrich, n.º E3641) se usó como cinasa. Como sustrato para la reacción con cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (C terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100x del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtítulo negra de bajo volumen, de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución acuosa para el ensayo de EGFR [HEPES 50 mM /HCl pH 7,0, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 5 mM, orto-vanadato de sodio activado 0,5 mM, 0,005 % (v/v) de Tween-20] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción con cinasa. Después, la reacción con cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 1 µM) en solución amortiguadora de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 min a 22 °C. La concentración de EGFR se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó la apropiada para mantener al ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 3 U/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 0,1 µM [Cis Biointernational] y Quelato PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de terbio de Cis Biointernational [en lugar del quelato PT66-Tb, también se puede usar criptato PT66-Eu de Perkin Elmer]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 80 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al Quelato de PT66-Eu. Subsiguientemente se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de la energía de resonancia desde el quelato de PT66-Eu a la estreptavidina-XL665. Después, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 337 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un aparato Ferastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se usó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, de todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se probaron en la misma placa de microtítulo a 11 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ejemplo 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, preparando las series de dilución por separado antes del ensayo en base al nivel de las soluciones concentradas 100x en DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta que se use) se calcularon valores por duplicado para cada concentración y los valores CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo de la cinasa CDK2/CycE

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

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

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

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

40 **Ensayo de la cinasa PDGFRβ**

La actividad inhibitora de PDGFRβ de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo PDGFRβ HTRF que se describe en los siguientes párrafos.

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

Para el ensayo, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la cinasa PDGFRβ en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2,5 mM y 0,01 % (v/v) de Triton-X100, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,67 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 45 minutos. La concentración de la cinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 125 pg/µl. La reacción se detuvo añadiendo 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el

proceso de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM que presentó un pH de 7,5).

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

Ensayo de la cinasa Fyn

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

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

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

Ensayo de la cinasa Flt4

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

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que comprendió un fragmento del extremo C la cinasa Flt4 humana (los aminoácidos 799-1298), que había sido expresada en células de insectos (SF9) y había sido purificada

sobre la base de una cromatografía de afinidad, de Proqinase (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

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

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

35 **Análisis de la cinasa TrkA**

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

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

45 Para el ensayo, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la cinasa TrkA en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditioneitol 1 mM, 0,01 % (v/v) de NP-40 (de Sigma) y EDTA 0,2 mM) y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato (2,27 µg/ml, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 1,36 µg/ml, es decir, aproximadamente 30 nM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 60 minutos. La concentración de la cinasa TrkA en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el intervalo lineal. La concentración típica de la enzima (es decir, la concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl) fue de aproximadamente 20 pg/µl. La reacción se detuvo añadiendo 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM, de Cis Biointernational, y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer, aunque en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 50 mM

que presentó un pH de 7,5).

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

Ensayo de la fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

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

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

Para el ensayo, se usaron los conjuntos de elementos de análisis AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K y AlphaScreen Proteína A (para determinar las proteínas de 10 K), de Perkin Elmer.

En el día uno, se sembraron 50000 células A549 en una placa de 96 cavidades, con 100 µl del medio de cultivo por cavidad (se trató de un medio F12 de DMEM/Hams, con glutamina estable y 10 % de FCS), y se realizó una incubación a 37 °C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (que fue un medio DMEM con 0,1 % de FCS, sin glucosa, con glutamina y con el agregado de 5 g/l de maltosa). El segundo día, los compuestos de prueba fueron sometidos a una serie de diluciones en 50 µl del medio de privación, con una concentración final DMSO de 1 %, para después aplicarlos sobre las células A549 en las placas de prueba, en una concentración final que varió entre 10 nM y 10 µM, en función de su actividad. Las células tratadas fueron incubadas a 37 °C durante 2 horas. Se añadieron 37 µl de FCS a las cavidades (de manera tal de obtener una concentración final de FCS de 20 %) durante 20 minutos. Posteriormente, se removió el medio y se lisaron las células mediante el agregado de 50 µl del amortiguador de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador para placas durante 10 minutos. Después de llevar a cabo la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 cavidades (que fue una placa Proxiplate, de Perkin Elmer) y se añadieron 5 µl de un amortiguador de reacción que estuvo combinado con una mezcla que comprendió el amortiguador de activación y las esferasceptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador para placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 2 µl de un amortiguador de dilución que comprendió las esferas donantes de AlphaScreen bajo una iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película adhesiva TopSeal-A y se las cubrió con papel de aluminio. Se llevó a cabo una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se analizaron con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (cada dilución de los compuestos) se analizó por triplicado.

Los valores de la Cl_{50} se determinaron sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

Ensayos de proliferación

El ensayo de proliferación de células tumorales que se puede utilizar para probar los compuestos de la presente invención incluye una lectura que se denomina ensayo de viabilidad de células por luminiscencia CellTiter-Glow[®] desarrollado por Promega[®] (B.A. Cunningham, "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth", The Scientist 2001, 15(13), 26; S.P. Crouch y col., "The use of ATP bioluminiscencia as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", Journal of Immunological Methods 1993, 160, 81-88), que mide la inhibición de la proliferación celular. La generación de una señal de luminiscencia corresponde a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas (en proliferación).

Ensayo *in vitro* de proliferación de células tumorales:

Se ponen en placas células tumorales cultivadas (MOLM-13 (células humanas de leucemia mieloide aguda que se obtienen de DSMZ n.º ACC 554), JJN-3 (células humanas de leucemia de células plasmáticas que se obtienen de DSMZ n.º ACC 541), Ramos (RA1) (células humanas de linfoma de Burkitt que se obtienen de ATCC n.º CRL-159))

5 con una densidad de 2.500 células/pocillo (JJN-3), 3.000 células/pocillo (MOLM-13), 4.000 células/pocillo (Ramos (RA1)), en una placa de multitítulo de 96 pocillos (Costar 3603 fondo negro/transparente) en 100 µl de su respectivo medio de cultivo suplementado con 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, se mide la viabilidad de las células de una placa (placa del punto cero). Después, se agregan a placa del punto cero 70 µl/pocillo de solución CTG (solución Cell Titer Glo de Promega (n.º de catálogo G755B y G756B)). Las placas se mezclan durante dos minutos en una sacudidora orbital para asegurar la lisis de las células y se incuban durante diez minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen en un lector de placas VICTOR 3. En paralelo, se diluyen en medio de cultivo en series los compuestos de prueba, y se pipetea en las placas de prueba 50 µl de 3x diluciones/pocillo (concentraciones finales: 0 µM, así como también en el intervalo de 0,001-30 µM). La concentración final del disolvente sulfóxido de dimetilo es 0,3-0,4 %. Las células se incuban durante 3 días en presencia de sustancias de prueba. A los pocillos de prueba se les añadieron 105 µl/pocillo de solución CTG (Solución Cell Titer Glo de Promega (n.º de catálogo G755B y G756B)). Las placas se mezclan durante 2 minutos en una sacudidora orbital para asegurar la lisis de las células y se incuban durante 10 min a temperatura ambiente en la oscuridad para estabilizar la señal de luminiscencia. Las muestras se leen en un lector de placas VICTOR 3. El cambio en el número de células, como porcentaje, se calcula por normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa del punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0 µM) (= 100 %). Los valores CI_{50} (concentración inhibidora con el 50 % del máximo efecto) se determinan por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el propio software de la compañía.

Resumen de líneas celulares para los ensayos de proliferación

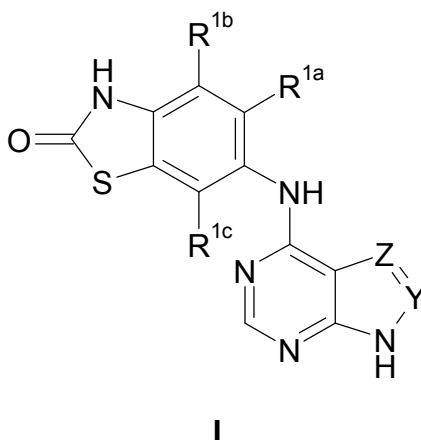
Línea celular	Origen	Número de células/pocillo	Medio de cultivo
MOLM-13 (que se obtienen de DSMZ n.º ACC 554)	leucemia mieloide aguda humana	3000	RPMI 1640 con glutamina estable con 10 % de Suero Fetal Bovino
JJN-3 (que se obtienen de DSMZ n.º ACC 541)	leucemia de células plasmáticas humana	2500	45 % de medio Eagle modificado de Dulbecco con glutamina estable, 45 % de medios Iscove modificados de Dulbecco con glutamina estable y 10 % de Suero Fetal Bovino
Ramos (RA1) (que se obtienen de ATCC n.º CRL-159)	linfoma de Burkitt humano	4000	Medios RPMI 1640 con glutamina estable con 10 % de Suero Fetal Bovino

20 De esta manera, puede concluirse que los compuestos de la presente invención inhiben de manera eficaz una o más cinasas, por lo que son apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la vía MKNK-1, más particularmente en la que las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



5 en la que

R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, - $NR^{5a}R^{5b}$ -, - SCF_3 o - SF_5 ;

10 R^{1b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, - $NR^{5a}R^{5b}$ -, - SCF_3 o - SF_5 ;

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, alquil C_1-C_6 -, haloalquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, cicloalquiloxi C_3-C_6 -, (heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros)-O-, - $NR^{5a}R^{5b}$ -, - SCF_3 o - SF_5 ;

15 Y representa N o CR^{2a} ;

Z representa N o CR^{2b} ;

con la condición de que no más de uno de Y y Z representa N;

20 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquenal C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenal- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, ciano-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenal- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

25 R^{2b} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: alquil C_1-C_6 -, alquenal C_2-C_6 -, alquínil C_2-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenal- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -, ciano-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$, en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenal- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

30 X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-S(=O)-, -C(=O)-, -(NR^{3a})-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=S)-O-, -O-C(=S)-, -C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-, -(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-, -O-C(=O)-(NR^{3a})-, -(NR^{3a})-C(=O)-O-;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

35 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

40 R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, halo-alquil C_1-C_3 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^4 ;

o

45 R^3 junto con R^{3a} o R^{3b} representa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heterocicloalqueno de entre 4 y 10 miembros, que opcionalmente están sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con

halo-, hidroxil-, ciano-;

R^4 representa halo-, hidroxil-, oxo- (O=), ciano-, nitro-, alquil C_1-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, alquiniil C_2-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, hidroxil-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, $R^{5a}-O-$, $-C(=O)-R^{5a}$, $-C(=O)-O-R^{5a}$, $-O-C(=O)-R^{5a}$, $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5a}$, $-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $R^{5b}-S-$, $R^{5b}-S(=O)-$, $R^{5b}-S(=O)_2-$, $-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}$, $-S(=O)-NR^{5a}R^{5b}$, $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$, $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$, $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$, $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ o $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

R^{5b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

R^{5c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

o

R^{5a} y R^{5b} juntos pueden formar un grupo alquileo C_2-C_6 , en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$;

o

R^{5a} y R^{5c} juntos pueden formar un grupo alquileo C_2-C_6 , en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$;

o

R^{5b} y R^{5c} juntos pueden formar un grupo alquileo C_2-C_6 , en el que opcionalmente un metileno puede estar reemplazado por $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-$, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)-$;

20 p representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

q representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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

25 R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo hidroxil-, ciano-, $-NR^{5a}R^{5b}$, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 - o halo-alcoxi C_1-C_6 -;

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

R^{1c} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

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

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

30 uno de R^{2a} y R^{2b}

representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre: ciano-, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -; y

el otro de R^{2a} y R^{2b}

35 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$; en el que dichos grupos alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, heterocicloalquenil- de 4 a 10 miembros, aril- o heteroaril- opcionalmente están sustituidos, de manera idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^4 ;

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

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

Y representa N o CR^{2a} ;

Z representa a CR^{2b} ;

p representa un número entero de 0 o 1; y

q representa un número entero de 0 o 1;

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

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

X representa un enlace sencillo o un grupo bivalente seleccionado entre: $-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$, $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$, $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$;

50 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, heterocicloalquilo- de entre 4 y 6 miembros; en el que dicho alquil C_1-C_3 - o de 4 a 6 miembros con un grupo R^4 ;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_3 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - opcionalmente está sustituido con un grupo R^4 ;

R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₃;

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

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

R^{1a} representa un grupo alcoxi C₁-C₃;

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

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

Y representa a CR^{2a};

Z representa a CR^{2b};

R^{2a} representa un grupo alquil C₁-C₃; y

R^{2b} representa un grupo alquil C₁-C₃;

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

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-[(6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

ácido4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico,

6-[(5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

N-isopropil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,

6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-Bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-(9H-purin-6-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo,

6-[(6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo,

6-[(6-etil-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-(3-hidroxipropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

5-metoxi-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

N,N-dimetil-4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxamida,

6-[(6-isobutil-5-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-[(4-clorofenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo,

ácido 4-[(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico,

6-[(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-etil-6-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-5-metoxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

4-[(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico acid,

6-[(6-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-(morfolin-4-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(5-bromo-6-(piperidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

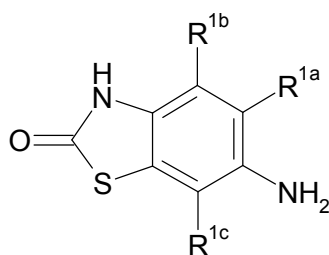
6-[(6-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

6-[(6-(piperidin-1-ilcarbonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona,

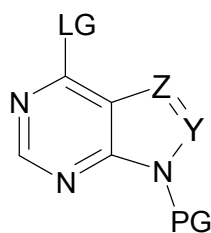
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

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



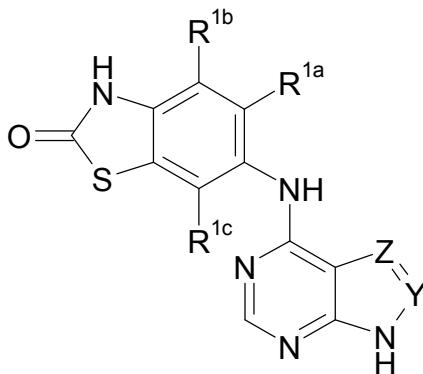
II

en la que R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 se deja reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general IIIb:



IIIb

- 5 en la que Y y Z son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, LG representa un grupo saliente y PG representa un grupo protector o un átomo de hidrógeno; que proporciona, por lo tanto, un compuesto de fórmula general I:



I

- 10 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} e Y son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

- 15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación farmacéutica que comprende:

- 20 - uno o más primeros principios activos que se seleccionan entre un compuesto de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y
- uno o más segundos principios activos que se seleccionan entre agentes quimioterapéuticos anticáncer.

12. Uso de un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.
- 5 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 12, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la
- 10 ruta MKNK-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos, por ejemplo, una leucemia, un síndrome mielodisplástico, un linfoma maligno, un tumor en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, un tumor en el tórax, lo que abarca los tumores pulmonares de células pequeñas y no
- 15 pequeñas, un tumor gastrointestinal, un tumor endocrino, un tumor mamario, un tumor ginecológico de otro tipo, un tumor urológico, que incluye tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, un tumor en la piel, un sarcoma o una metástasis de éstos.