

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 854**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2012 PCT/EP2012/060099**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12729041 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2714692**

54 Título: **Aminoimidazopiridazinas sustituidas**

30 Prioridad:

01.06.2011 EP 11168437

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 854 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

Aminoimidazopiridazinas sustituidas

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

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben MKNK1 quinasa (también conocida como quinasa de interacción con MAP quinasa, Mnk1) y MKNK2 quinasa (también conocida como quinasa de interacción con MAP quinasa, Mnk2). Las MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (símbolos génicos: MKNK1 y MKNK2) por empalme alternativo. Las formas b carecen de dominio de unión a MAP quinasa situado en el término C. Los dominios catalíticos de las MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) en el subdominio VII, que es normalmente DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteínas quinastas y se ha señalado que altera la unión ATP [Jauch y col., Structure 13, 1559-1568, 2005 y Jauch y col., EMBO J25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a se une y es activada por ERK y p38 MAP quinastas, pero no por JNK1. MKNK2a se une y es activada solamente por ERK. MKNK1b tiene una baja actividad en todas las condiciones y MKNK2b tiene una actividad basal independiente de ERK o p38 MAP quinasa. [Buxade M y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo de 2008]

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

eIF4E es un oncogén que se amplifica en muchos cánceres y que es fosforilado exclusivamente por proteínas MKNK, tal como se ha demostrado en estudios con ratones KO [Konicek y col., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda y col., Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E tiene un papel central al permitir la traducción de ARNm celulares. eIF4E se une a la caperuza 7-metilguanosa en el extremo 5' de ARNm celulares y los entrega al ribosoma como parte del complejo eIF4F, que contiene también eIF4G y eIF4A. Aunque todos los ARNm protegidos con caperuza requieren eIF4E para traducción, hay un grupo de ARNm que es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para traducción. Estos llamados "ARNm débiles" se traducen normalmente con menos eficacia debido a su región 5'UTR larga y compleja y codifican proteínas que desempeñan importantes papeles en todos los aspectos de la malignidad incluyendo VEGF, FGF-2, c-Myc, ciclina D1, survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9, heparanasa, etc. La expresión y función de eIF4E es elevada en múltiples cánceres humanos y está directamente relacionada con la progresión de la enfermedad. [Konicek y col., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008].

Según los datos, MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinastas que fosforilan eIF4E en Ser209. Las tasas de traducción globales no resultan afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha señalado que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación de polisoma (es decir ribosoma múltiple en un solo ARNm) que en última instancia permite una traducción más eficiente de "ARNm débiles" [Buxade M y col., Frontiers in Bioscience 5359-5374, 1 de mayo, 2008]. Alternativamente, la fosforilación de eIF4E por proteínas MKNK podría facilitar la liberación de eIF4E desde la caperuza 5' de manera que el complejo 48S se pueda mover a lo largo del "ARNm débil" para localizar el codón de arranque [Blagden SP y Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]. Por consiguiente, una mayor fosforilación de eIF4E predice un mal pronóstico en los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas [Yoshizawa y col., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]. Otros datos apuntan al papel funcional de MKNK1 en carcinogénesis, ya que la sobreexpresión de MKNK1 constitutivamente activa, pero no de MKNK1 de quinasa-muerta, en fibroblastos de embrión de ratón acelera la formación de tumor [Chrestensen C. A. y col., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]. Asimismo, existe una correlación entre una mayor fosforilación y actividad de las proteínas MKNK y la sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama [Chrestensen, C. A. y col., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]. MKNK1 constitutivamente activo, pero no de quinasa muerta, también aceleró el crecimiento de tumor en un modelo en el que se utilizaron células madre hematopoyéticas transgénicas *Eμ-Myc* para producir tumores en ratones. Se consiguieron resultados comparables cuando se analizó un eIF4E que portaba una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. En cambio, una forma no fosforilable de eIF4E atenuó el crecimiento de tumor [Wendel HG, y col., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor de MKNK selectivo que bloquea la fosforilación de eIF4E induce apoptosis y suprime la proliferación y el crecimiento en agar blando de células cancerosas *in vitro*. Este inhibidor también suprime el brote de metástasis pulmonar de melanoma B16 experimental y el crecimiento de xenoinjerto tumoral de carcinoma de colon HCT116 sin afectar al peso corporal [Konicek y col., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]. En suma, la fosforilación de eIF4E a través de la actividad de la proteína MKNK puede promover la proliferación y supervivencia celular y es crucial para la transformación maligna. La inhibición de la actividad de MKNK puede proporcionar un enfoque terapéutico contra el cáncer tratable.

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

inhibidores PKC theta.

El documento WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)/proteína quinasa regulada por señal extracelular quinasa (Erk) (abreviado "MEK"). En particular, WO 2007/025090 A2 se refiere entre otros un imidazo[1,2-b]piridazinas.

5 El documento WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) se refiere a heterociclos condensados como inhibidores de proteína tirosina quinasa específica de linfocito (abreviado "LCK"). En particular, WO 2007/013673 A1 se refiere entre otros a imidazo[1,2-b]piridazinas.

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

El documento WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.) se refiere a derivados de diazodiazina como inhibidores de quinasa. En particular, el documento WO 2008/025822 A1 se refiere entre otros a imidazo[1,2-b]piridazinas como inhibidores de quinasa, en particular inhibidores de quinasa inducible de linfocito T (abreviado "Itk").

15 El documento WO 2008/030579 A2 (Biogen Idec MA Inc.) se refiere a moduladores de quinasa asociada a receptor de interleuquina-1 (IL-1) (abreviado como "IRAK"). En particular, el documento WO 2008/030579 A2 se refiere entre otros a imidazo[1,2-b]piridazinas.

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

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

La patente estadounidense US 4.408.047 (Merck & Co., Inc.) se refiere entre otros a imidazopiridazinas que tienen un sustituyente 3-amino-2-OR-propoxi que tiene actividad bloqueante beta-adrenérgica.

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

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

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

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

35 El documento WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) se refiere a derivados heterocíclicos. Los compuestos seleccionados son eficaces para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades como por ejemplo enfermedades relacionadas con el factor de crecimiento de hepatocitos ("HFG").

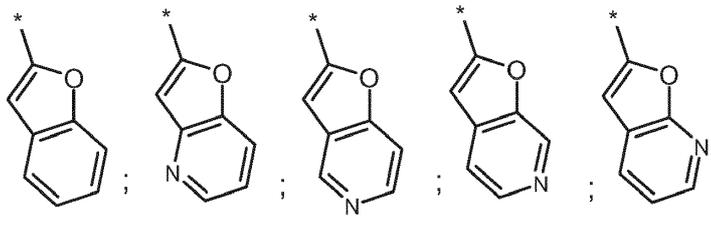
40 En la publicación J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614, se incluye un artículo titulado "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", en el que se desvela, entre otros, imidazo[1,2-b]piridazinas como estructuras inhibitoras utilizadas en el estudio que se describe en dicho documento.

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

En la publicación Cancer Res del 1 de marzo, 2011, 71, 1849-1857 se incluye un artículo titulado "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotid initiation factor phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", que desvela entre otros que el conocido agente antifúngico Cercosporamida es inhibidor de MKNK1.

50 Sin embargo, el estado de la técnica anteriormente citado no describe los compuestos aminoimidazopiridazina sustituidos específicos de fórmula general (I) de la presente invención, tal como se definen en el presente documento, es decir, un resto imidazo[1,2-b]piridazinilo, que contiene :

- en su posición 3-, un sustituyente sustituido opcionalmente seleccionado entre:



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

y

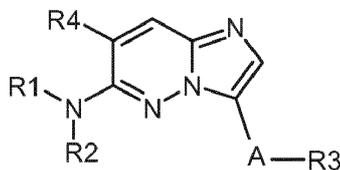
- 5 - en su posición 6-, un átomo de nitrógeno terciario, conteniendo dicho átomo de nitrógeno;
 - un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se definen en el presente documento, y
 - un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se definen en el presente documento;
- 10 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos, tal como se describe y se define en el presente documento, y tal como se hará referencia a ellos más adelante como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

Se ha descubierto ahora, y ello constituye el fundamento de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen unas propiedades sorprendentes y ventajosas.

- 15 En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 quinasa y, por tanto, se pueden utilizar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o
- 20 respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1 quinasa como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo
- 25 carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Descripción de la invención

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

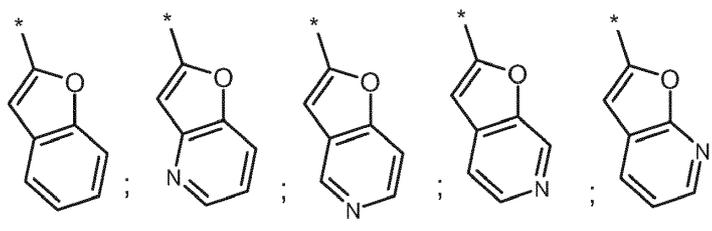


30

(I)

en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

5 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,

estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

15

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente una o más veces con un sustituyente seleccionado entre:

-Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

20 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

25

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

35

R representa un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

45

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

$N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $S(=O)(=NR')R''$;

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

alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ;

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

Los términos que se han citado en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

10 Ha de entenderse que el significado del término "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo 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, 15 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_4 "), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más en particular 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_3 "), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

20 El término "haloalquilo C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C_1-C_6 " se ha definido anteriormente y en el que uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, idénticos o diferentes, es decir, siendo cada uno de los átomos de halógeno independientes entre sí. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C_1-C_6 es por ejemplo $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$.

25 El término "alcoxi C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula $-O$ -alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha 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.

30 El término "haloalcoxi C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo C_1-C_6 -alcoxi lineal o ramificado, saturado, monovalente, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C_1-C_6 es por ejemplo $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, o $-OCH_2CF_3$.

35 El término "alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C_1-C_6 , tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propoxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentoxialquilo, iso-pentoxialquilo, hexoxialquilo, en el que el término "alquilo C_1-C_6 " se ha definido anteriormente, o un isómero de los mismos.

40 El término "haloalcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado, monovalente, tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 es por ejemplo $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_2F$, $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$, o $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$.

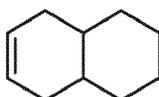
45 El término "alqueno C_2-C_6 " ha de entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más enlaces y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, En particular 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C_2-C_3 "), entendiéndose que en el caso de que dicho grupo alqueno contenga más de un enlace doble, se puedan aislar entre sí o conjugar entre sí dichos enlaces dobles. 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, isopropentilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-

3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "alquinilo C₂-C₆" ha de entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más enlaces triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, En particular 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃"). Dicho grupo alquinilo C₂-C₆ es por ejemplo, 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 grupo. En particular, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inil.

El término "cicloalquilo C₃-C₁₀" debe entenderse como un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono-, 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 anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, o un anillo hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo perhidropentalenileno o decalina.

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



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

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

En particular, sin limitarse solo a ellos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, como por ejemplo un azetidino, oxetanilo, o un anillo de 5- miembros, como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritiano, o un anillo de 7 miembros, como un anillo diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo condensado.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, como por ejemplo, sin limitarse solo un ellos, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo bicíclico 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.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el anillo que contiene átomo de nitrógeno que se ha mencionado antes puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más enlaces dobles, tales como, sin limitarse solo un ellos, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o puede estar benzo condensado, por ejemplo, sin limitarse solo un ellos, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

El término "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", ha de entenderse como un anillo hidrocarburo insaturado,

monovalente, mono- o bicíclico que contiene 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, NR^a en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula un través de uno de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo un grupo 4H-piraniolo, 2H-piraniolo, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, o puede estar benzocondensado.

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

El término "heteroarilo" ha de entenderse preferentemente como un sistema de anillo monovalente, monocíclico-, bicíclico- o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (un " grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros"), En particular, 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además, en cada uno de estos casos, puede estar benzocondensado. En particular, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y benzo derivados de los mismos como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizino, purinilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc..

En general, a no ser que se mencione de otra forma, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las posibles formas isómeras de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. Por tanto, para algunos ejemplos ilustrativos, no exhaustivos, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término "C₁-C₆", tal como se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆", o "haloalcoxi C₁-C₆" han de entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término " C₁-C₆" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, 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 en particular C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más en particular C₁-C₂.

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

Asimismo, tal como se utiliza en el presente documento, el término "C₃-C₆", tal como se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", ha de entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C₃-C₆" se ha de interpretar como cualquier sub-intervalo comprendido en él, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; En particular C₃-C₆.

El término "sustituido" significa que está reemplazado uno o más hidrógenos en el átomo designado por una selección del grupo indicado, siempre y cuando no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución tenga como resultado un compuesto estable. Están permitidas dichas combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si tienen como resultado compuestos estables.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificados.

Sustituyente de sistema de anillo significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que reemplaza por ejemplo un hidrógeno disponible en el sistema de anillo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "uno o más", por ejemplo en la definición de los

sustituyentes de los compuestos de las formulas generales de la presente invención, ha de entenderse como "uno, dos, tres, cuatro o cinco, en particular uno, dos, tres o cuatro, en particular uno dos o tres, más en particular aún, uno o dos.

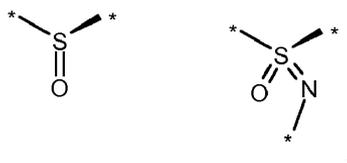
5 La invención incluye también cualquier variación isotópica de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquel en el que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse o que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I , y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radioactivos como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de la distribución en tejido, sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritilados y carbono 14, es decir, ^{14}C , son preferentes en particular por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Asimismo, la sustitución con isótopos como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que tienen como resultado una mejor estabilidad metabólica, por ejemplo, un mayor período de semi-desintegración *in vivo* o una menor dosis requerida y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar generalmente a través de procedimientos convencionales conocidos entre las personas especializadas en la técnica, tales como los procedimientos y las preparaciones descritas a modo ilustrativo en los ejemplos más adelante en los que se utilizan variaciones isotópicas de reactivo adecuados.

20 En los casos en los que se utiliza en el presente documento la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se ha de considerar que significa también el singular, compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato y similar.

25 Se entiende por "compuesto estable" o "estructura estable" un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil desde una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéuticamente eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes que se desee. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), con el resultado de mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente como consecuencia de una rotación restringida en torno a una unión determinada, por ejemplo, la unión central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

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



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

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o la forma trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), queden incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

40 Los compuestos preferentes son aquellos que producen la mayor actividad biológica deseable. Quedan incluidos dentro del ámbito de la presente invención estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separadas, puras o parcialmente purificadas de los compuestos de la presente invención. La purificación y separación de dichos materiales se puede llevar a cabo a través de las técnicas normales conocidas en la técnica.

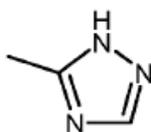
45 Se pueden obtener los isómeros ópticos por resolución de mezclas racémicas de acuerdo con los procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisómeras utilizando un ácido o una base ópticamente activo o mediante la formación de diastereómeros covalentes. Entre los ejemplos de ácidos apropiados se incluyen ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Se pueden separar mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y/o químicas a través de procedimientos conocidos en la técnica, como por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las bases o los ácidos ópticamente activos se liberan a continuación de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso de separación de isómeros ópticos diferentes implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo columnas quirales de HPLC), con o sin derivatización convencional, seleccionada de la manera más óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, fabrica columnas quirales de HPLC, entre

otros, que se pueden seleccionar de forma rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener igualmente por síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

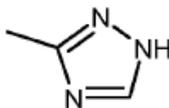
5 Para limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a las Normas de la IUPAC Sección E (Química Pura y Aplicada 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros por separado, o como una mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier relación. El aislamiento de un único estereoisómero, por ejemplo un único enantiómero ((R)- o (S)-) o un diastereómero único de un compuesto de la presente invención se puede conseguir a través de cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, como cromatografía, especialmente, cromatografía quiral.

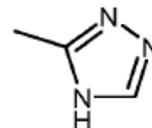
Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol, como un grupo heteroarilo por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla de cualquier cantidad de los dos tautómeros, o puede existir un resto triazol, por ejemplo, como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla de cualquier cantidad de dichos tautómeros 1 H, 2H y 4H, concretamente:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

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

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

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

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

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable como las utilizadas habitualmente en farmacia.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánica, o inorgánica, 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 de ácido de un compuesto de la presente invención que contiene un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, como por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, con un ácido orgánico como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4hidroxibenzoil-benzoico, alcanfórico, cinámico, cloropentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-natoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Asimismo, otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, como por ejemplo una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal de una base orgánica que proporcione un catión fisiológicamente aceptable, como 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, aminopropanodiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Asimismo, se pueden cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básico con agentes como haluros de alquilo inferior, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo miristilo y estearilo, haluros de aralquilo y bromuros de bencilo, fenetilo y otros.

Las personas especializadas en la técnica reconocerán además que se pueden preparar sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados por reacción de los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico apropiado a través de cualquiera entre los diversos procedimientos conocidos. Alternativamente, se preparan las sales de metal alcalino y alcalinotérreo de compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada a través de uno de los diversos procedimientos conocidos.

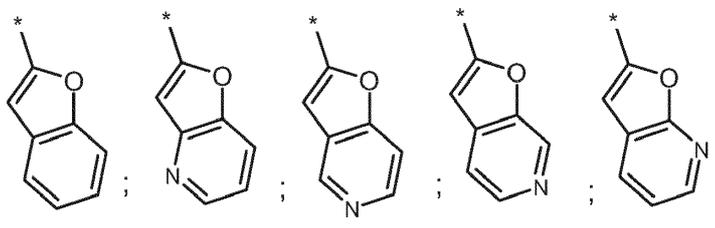
La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales por separado o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "éster hidrolizable *in vivo*" ha de entenderse como un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el organismo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi se incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo sustituido opcionalmente, en particular ésteres bencilicos, ésteres de alcoximetilo de C₁-C₆, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcaniloximetilo de C₁-C₆, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C₃-C₈ carboniloxialquilo C₁-C₆, por ejemplo ésteres de 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcocarbonitoxietilo de C₁-C₆, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos como ésteres fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que son el resultado de la hidrólisis *in vivo* de la descomposición del éster para dar el grupo hidroxilo parental. Entre los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo se incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos estos ésteres. Asimismo, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas o polimorfos de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos por separado como una mezcla de uno o más polimorfos, en cualquier relación.

De acuerdo con un segundo modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -

5 N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalqueno de C₃-C₁₀, en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

10 -Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

20

R representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆-, alquinilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30

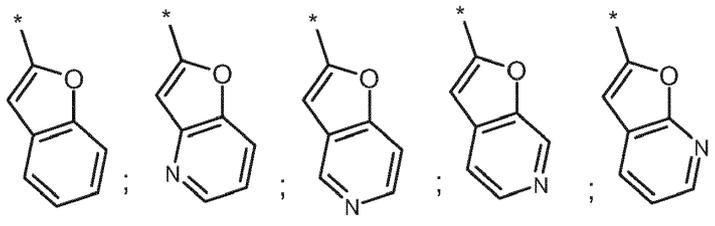
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

35 De acuerdo con una variante del segundo modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que

A representa un grupo seleccionado entre:



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

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

45 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆-, alquinilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀,

heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆,

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

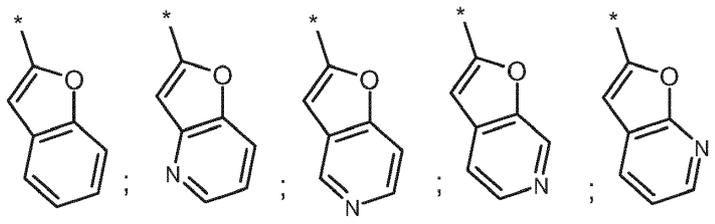
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

De acuerdo con un tercer modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R''), -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

10 R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que el alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo,

R representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R''), -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

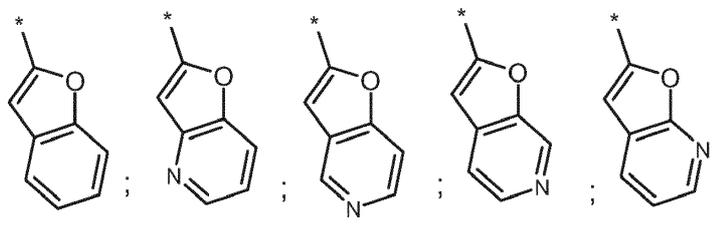
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

De acuerdo con una variante de un tercer modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

40 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

45 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -

5 $N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)NH_2$, $-N(H)S(=O)NHR'$, $-N(H)S(=O)N(R')R''$, $-N(R')S(=O)NH_2$, $-N(R')S(=O)NHR'$, $-N(R')S(=O)N(R')R''$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S , $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$;

R2 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 ;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 ;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo arilo, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

20

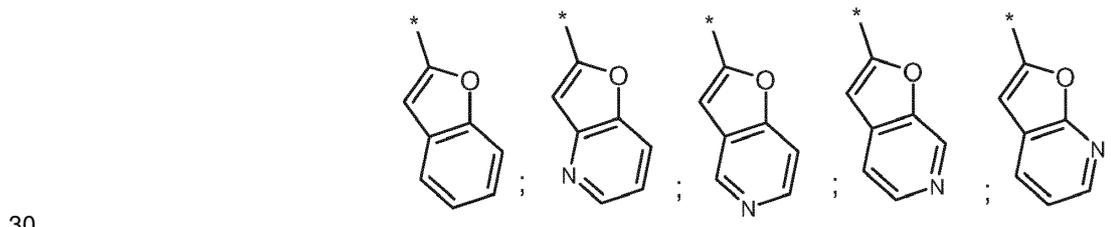
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C_1-C_6 , C_1-C_6 -haloalquilo- ;

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

De acuerdo con cuarto modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

35 R1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos $-OH$ y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, $-N(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , $-S(=O)(=NR')R''$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$;

R2 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , en el que el alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_{10} está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 ;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

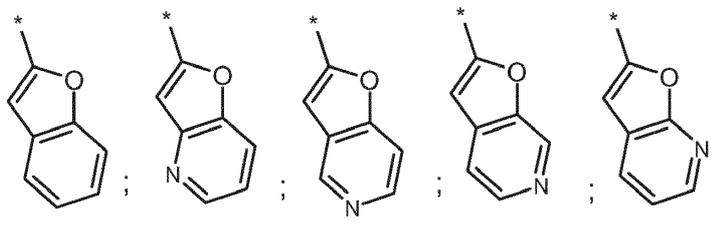
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

20 De acuerdo con una variante del cuarto modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

30 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros -, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

35 R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

-Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

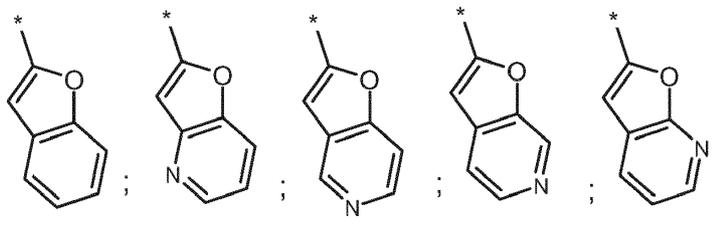
10 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

15 De acuerdo con una variante del cuarto modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, C₁-C₆-alcoxi-, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

30 -Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

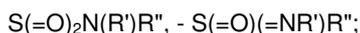
un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-alcoxi-, C₁-C₆-haloalcoxi-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -



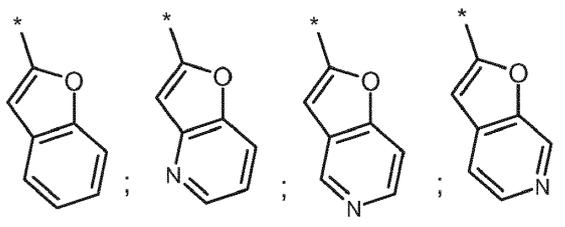
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

De acuerdo con un quinto modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

15 R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupo arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀;

20 R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

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

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o arilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

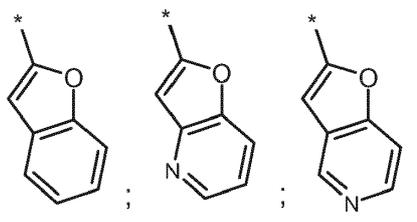
25 un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆;

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;

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

30 De acuerdo con una variante del quinto modo de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más
5 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, un grupo arilo, arilo- sustituido con uno o
más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o arilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

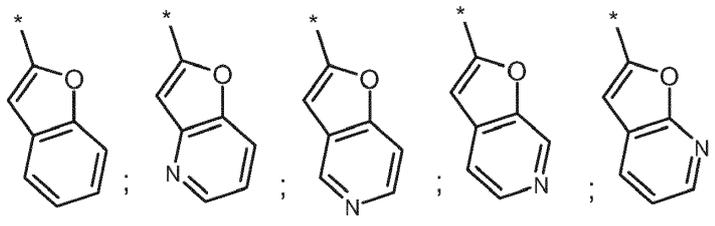
un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆;

15 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los
que:

20 A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los
que:

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más
30 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀,
heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -
C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -
N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -
35 N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -
N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -
N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -
OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -
S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

40 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los
que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'',

- 5
- N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R',
 - un grupo S(=O)NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que:

10 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de halógeno, un -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'')R'',

un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

20 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N(S(=O)(R')R'')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

40 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

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

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

45 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

50 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

5 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

10 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

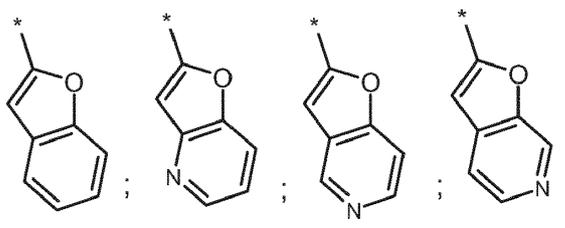
En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

20 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

25 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



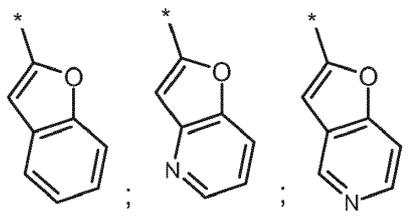
30 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;

y

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



35 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición

del grupo A;

y

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

5 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 - Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

20 - Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

25 - Hal.

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀;

30 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆.

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

40 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, arilo;

45 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

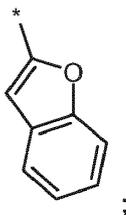
un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

5 R' y R" representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



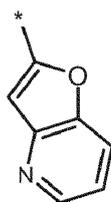
10 en el que uno o más sustituyentes R₃, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula. ;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



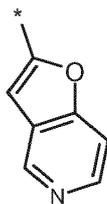
20 en el que uno o más sustituyentes R₃, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

25 R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

30 A representa un grupo:



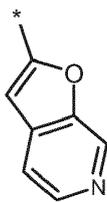
- 5 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, C₁-C₆-haloalcoxi;

- 10 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



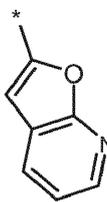
- 15 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

- 20 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



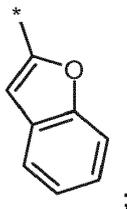
- 25 en el que uno o más sustituyentes R3, independientes entre sí, está(n) presente(s) en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, C₁-C₆-haloalcoxi;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo seleccionado entre:



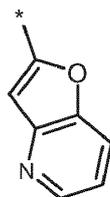
- 5 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

- 10 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



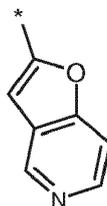
- 15 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

- 20 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



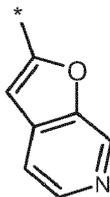
- 25 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

- 30 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



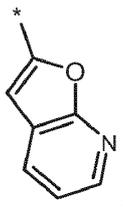
5 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

10 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



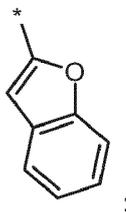
15 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

20 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



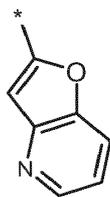
25 en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

30 A representa un grupo:



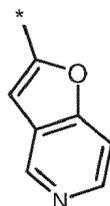
en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



10

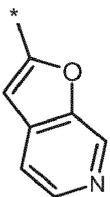
en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



20

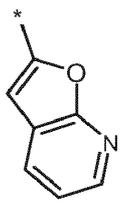
en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

25 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

A representa un grupo:



en el que un sustituyente R3 está presente en cualquier posición del grupo A;
y
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

10 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R'', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', alcoxi C₁-C₆;

20 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

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

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

30 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

grupo arilo, arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

35 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

grupo arilo, grupo arilo- sustituido con uno o más sustituyentes R;

40 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

grupo arilo;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

- 5 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes R;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

- 10 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆,
estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:
grupo heteroarilo;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

- 15 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:
un átomo de hidrógeno, grupo alcoxi C₁-C₆;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

- R3 representa un átomo de hidrógeno.

- 20 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un grupo C₁-C₆ alcoxi;

- 25 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R4 representa un sustituyente que es un átomo de hidrógeno;

En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que:

R representa un sustituyente que es un átomo de halógeno;

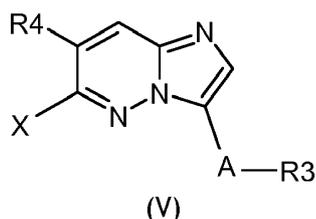
- 30 En otro modo de realización más del aspecto mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los modos de realización mencionados, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

Ha de entenderse que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier modo de realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

- 35 Más en particular aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que son desvelados en la sección de los ejemplos del texto, más adelante.

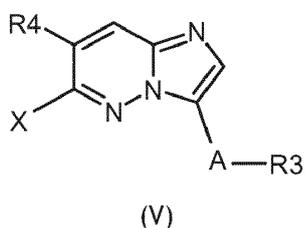
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas que se describen en la Sección Experimental en el presente documento.

- 40 De acuerdo con un aspecto más, en el presente documento se desvelan compuestos intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención de fórmula general (I), En particular, en el procedimiento que se describe en el presente documento. En particular, se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula general (V):



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

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



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

Sección experimental

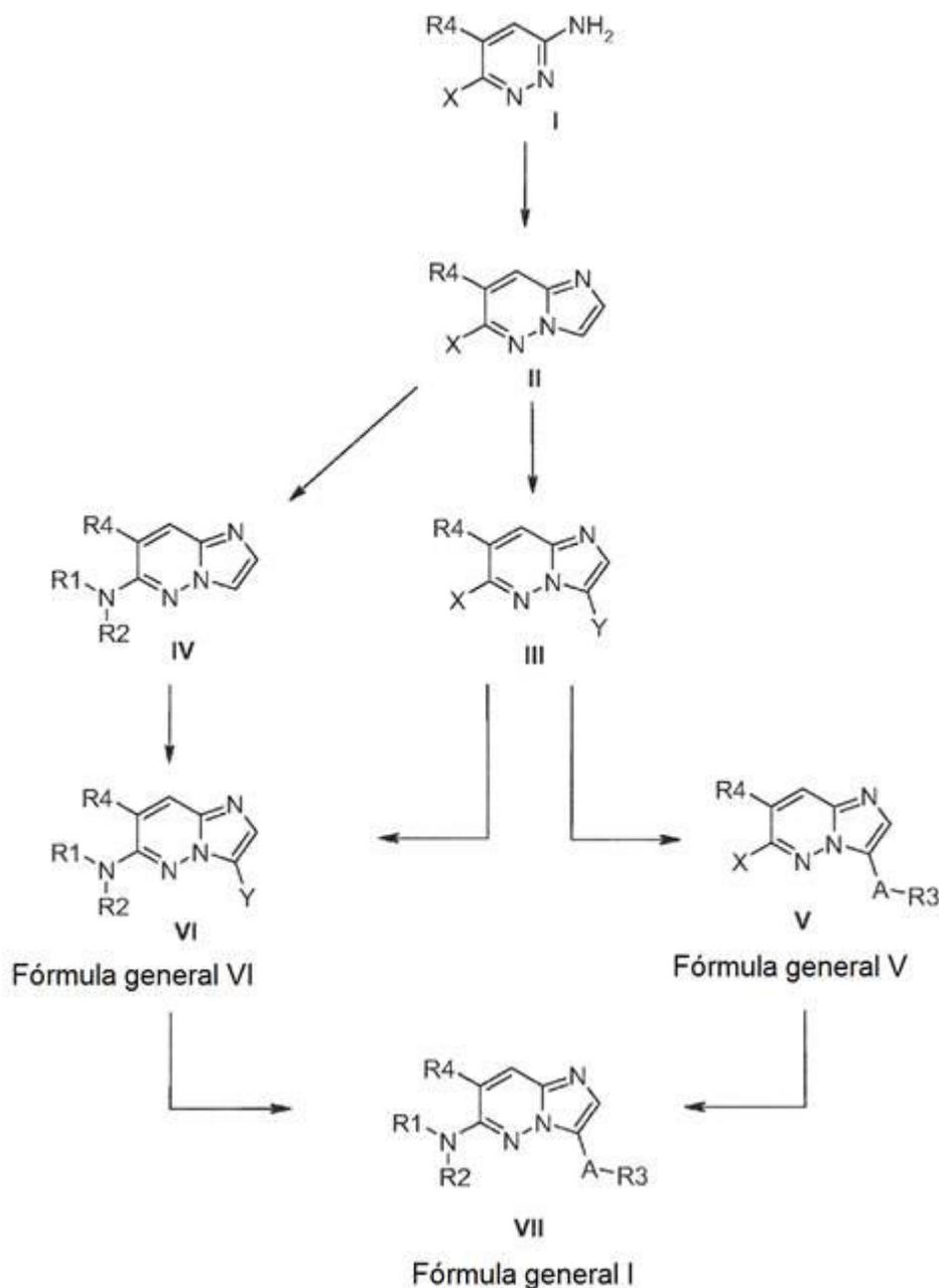
15 En la siguiente Tabla se enumeran las abreviaturas utilizadas en este epígrafe y en la sección de los ejemplos.

| Abreviatura | Significado |
|---------------------|---|
| BINAP | (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | sulfóxido de dimetilo |
| THF | Tetrahidrofurano |
| NaO ^t Bu | <i>terc</i> -butanolato sódico |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| EM | espectroscopía de masas |
| Rt | Tiempo de retención |
| h | horas |
| min | minutos |
| NMP | N-metilpirrolidinona |
| HPLC, LC | Cromatografía de líquidos de alto rendimiento |

20 El Esquema 1 y los procedimientos que se describen a continuación ilustran las rutas de síntesis generales de los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no se pretende que sean limitativos. Para las personas especializadas en la técnica está claro que se puede modificar de diversas formas el orden de transformaciones tal como se ilustra en el Esquema 1. Por tanto, no se pretende que el orden de transformación que se ilustra en el

Esquema 1 y el Esquema 2 sea limitativo. Por otra parte, las conversiones intermedias de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴ o A se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Dichas modificaciones pueden ser por ejemplo la introducción de grupos protectores, segmentación de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas entre las personas especializadas en la técnica. Estas trasformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una posterior conversión intermedia de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y segmentación es muy conocida entre las personas especializadas en la técnica (véase por ejemplo T.W. Greene and P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). En los siguientes párrafos se describen ejemplos concretos. Asimismo, es posible que se realicen dos o más etapas sucesivas sin mayor elaboración entre dichas etapas, por ejemplo una reacción "one pot" (sin reacciones intermedias), tal como conocen las personas especializadas en la técnica.

Esquema I



La preparación de los compuestos se puede llevar a cabo del siguiente modo:

15 A1) se convierte 3-amino-6-halopirazine en 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina II,

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

A3) se convierte el producto de la etapa A2 por reacción con un compuesto NHR^1R^2 en el compuesto según la fórmula general VI,

5 A4) se convierte el producto de la etapa A3 en el compuesto según la fórmula general I,
o

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

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

B3) se convierte el producto de la etapa B2 en el compuesto según la fórmula general V,

10 B4) se convierte el producto de la etapa B3 en el compuesto según la fórmula general I,
o

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

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

C3) se convierte el producto de la etapa C2 en el compuesto según la fórmula general VI,

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

Dichas reacciones se pueden llevar a cabo del siguiente modo:

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

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

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

A4) se hace reaccionar el producto de la etapa A3 por ejemplo con un ácido borónico o un estannano que está sustituido opcionalmente por los radicales A y B para dar el compuesto según la fórmula general I,
o

25 B1) se hace reaccionar 3-amino-6-halopirazina con cloroacetaldehído para dar 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina,

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

B3) se hace reaccionar el producto de la etapa B2 por ejemplo con un ácido borónico que está sustituido opcionalmente por los radicales A y B para dar el compuesto V,

30 B4) se convierte el producto de la etapa B3 por reacción con un compuesto NHR^1R^2 en una reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig en el compuesto según la fórmula general I,
o

C1) se hace reaccionar 3-amino-6-halopirazina con cloroacetaldehído para dar 6-haloimidazo[1,2-*b*]piridazina,

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

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

C4) se hace reaccionar el producto de la etapa C3 por ejemplo con un ácido borónico o un estannano que está sustituido opcionalmente por los radicales A y B para dar el compuesto según la fórmula general I.

40 Preferentemente, los compuestos de la invención se preparan según la ruta de síntesis A1-A4.

Para proteger los grupos laterales, se pueden incluir también en la preparación de dichas rutas de síntesis grupos protectores. Dichas técnicas con grupos protectores son conocidas entre las personas especializadas en la materia, por ejemplo de T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999.

45 Las etapas A1, B1 y C1 se pueden llevar a cabo por ejemplo por calentamiento, por ejemplo, con cloroacetaldehído a entre 60 y 130 °C, en particular, entre 100 y 130 °C, en *n*-butanol como disolvente y durante un período de tiempo

comprendido entre 1 hora y 10 días, en particular entre 3 y 6 días.

La aminación (etapas A3, B4 y C2 respectivamente) se puede llevar a cabo por ejemplo por calentamiento con la amina apropiada a 90-180 °C, en particular 90 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 1 hora y 72 horas, en particular entre 1 hora y 16 horas. El calentamiento puede tener lugar por medios de calentamiento convencionales o también por medios de radiación de microondas con un aparato adecuado. El uso de una base auxiliar, como por ejemplo carbonato potásico o trietilamina, no siempre es necesario. El uso de un disolvente, como por ejemplo acetonitrilo, etanol, n-butanol o NMP no siempre es necesario. Para la aminación es posible, por ejemplo, el uso de la llamada reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. La reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig se puede llevar a cabo por ejemplo tomando como referencia D. Zim, S.L. Buchwald, Org. Lett., 5:2413-2415 (2003) o S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J.G. Verkade, J. Org. Chem., 68:452-459 (2003).

La reacción para dar el compuesto intermedio 3-bromo (etapas A2, B2 y C3) puede tener lugar introduciendo el compuesto precursor en cloroformo y añadiendo la *N*-bromosuccinimida a entre -5 y 30 °C, en particular a entre 0 y 10 °C, seguido de una reacción durante 1 hora a 2 días, en particular 5 a 15 horas, a entre 0 y 30 °C, en particular a entre 15 y 25 °C. No obstante, las personas especializadas en la técnica de la síntesis orgánica conocerán rutas de síntesis alternativas para preparar los compuestos intermedios 3-halo de la invención. Las etapas A4, B3 y C4 se pueden llevar a cabo por ejemplo introduciendo el compuestos precursor en dimetoxietano y añadiendo un ácido borónico en presencia de una fuente de paladio(0), por ejemplo bis(dibencilidenacetona)paladio(0), de un ligando, por ejemplo tri-*o*-tolilfosfina y de una base, por ejemplo bicarbonato sódico, y por calentamiento a reflujo durante 5 a 40 horas, en particular 10 a 20 horas.

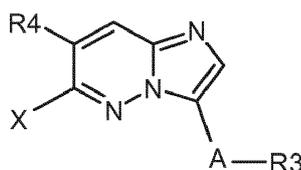
En los casos en el que no se describa la preparación de los compuestos de partida, éstos serán conocidos o se podrán preparar de manera análoga a los compuestos conocidos o según los procedimientos descritos en el presente documento.

Las mezclas de isómeros se pueden fraccionar a través de procedimientos convencionales, como por ejemplo cristalización, cromatografía o formación de sal en isómeros como, por ejemplo, en enantiómeros, diastereómeros o isómeros *E/Z* isómeros, siempre y cuando los isómeros no estén en equilibrio entre sí.

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

Los compuestos de fórmula general I en el que R¹, R², R³, R⁴ y A tienen el significado que se indica para la fórmula general (I), se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos representados en el Esquema 1. El Esquema 1 ilustra las rutas principales que permiten variaciones en R¹, R², R³, R⁴ y A en las diferentes etapas de la síntesis. No obstante, se pueden utilizar también otras rutas para sintetizar los compuestos objetivo, de acuerdo con el conocimiento general de las personas especializadas en la técnica de la síntesis orgánica.

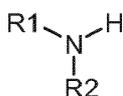
De acuerdo con un modo de realización, la presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de dejar reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (V):



(V)

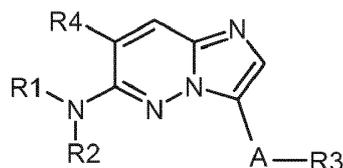
en la que A, R3 y R4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y X representa un grupo saliente, como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilosulfonato, por ejemplo, como un grupo trifluorometilsulfonato, un grupo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

con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R1 y R2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, para dar en virtud de ello un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

Parte general

Se generaron los nombres químicos utilizando ACD/NaEM Batch Versión 12.01.

5 Se llevó a cabo la liofilización en un liofilizador Christ Gamma 1-20.

Se llevó a cabo la evaporación de NMP en una secadora al vacío centrífuga Zirbus ZT-6.

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1:

10 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % ácido fórmico Gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210400 nm; ELSD

Procedimiento 2:

15 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210400 nm; ELSD

Procedimiento 3:

20 Instrumento EM: Waters ZQ; Instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity; Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50mm x 2,1 mm, 1,7 μ m; eluyente A: agua +0,1% ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); Gradiente: 0,0 min 99 % A-1,6 min 1 % A-1,8 min 1 % A – 1,81 min 99 % A – 2,0 min 99 % A; temperatura: 60 °C; flujo: 0,8 ml/min; Detección UV PDA 210400nm

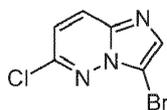
Procedimiento 4:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % vol ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210400 nm; ELSD

25 Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

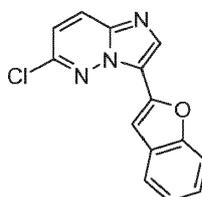
3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina



Se sintetizó 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina tal como se describe en el documento DE102006029447.

30 Compuesto intermedio 2

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



Se suspendieron 13,9 g (59,8 mmoles) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina en 508 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 10,1 g (62,8 mmoles) de ácido 2-benzofuranilborónico, 2,76 g (2,29 mmoles) tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) y 19,0 g (179 mmoles) de carbonato sódico. Se calentó la mezcla obtenida a 100 °C durante 24 h.

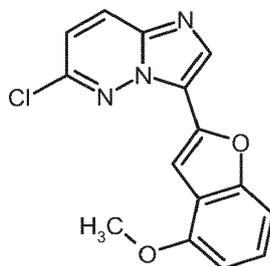
5 Se añadieron 400 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla obtenida con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación del disolvente, se digirió el material sólido obtenido en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

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 7,23 - 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1 H), 8,33 - 8,40 (m, 2H).

LCMS (Método 1): R_t = 1,35 min; MS (ESIpos) m/z = 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 3

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



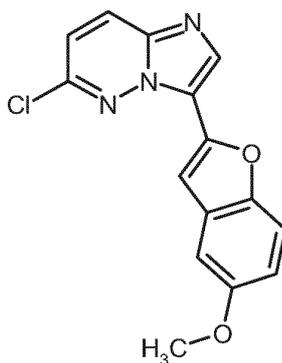
15 Se preparó 6-cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 1,68 g (7,22 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 43 % de un material sólido.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,96 (3H), 6,85-6,91 (1H), 7,25-7,38 (2H), 7,52-7,59 (2H), 8,37-8,43 (2H).

LCMS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 4

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

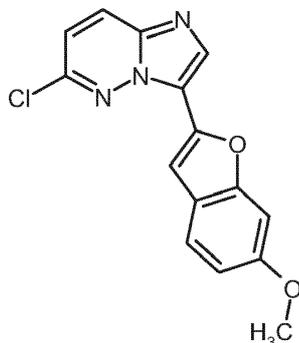


25 Se preparó 6-Cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 1,74 g (7,5 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 45 % de un material sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,81 (3H), 6,91-6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,50-7,60 (3H), 8,35-8,42 (2H).

LCMS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

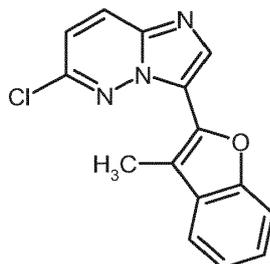
30

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

5 Se preparó 6-cloro-3-(6-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 1,68 g (7,2 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 53 % de un material sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38 (1H).

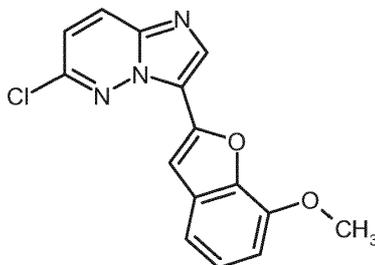
LCMS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 610 **6-Cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

Se preparó 6-cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 174 mg (0,75 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 24 % de un material sólido.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H), 8,38 (1H).

LCMS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

Se añadió cuidadosamente metanol y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía instantánea para producir 1,3 g del producto bruto del 2-stannilbenzofurano correspondiente, que se utilizó sin posterior purificación.

- 5 En una atmósfera inerte, se agita durante toda la noche, 506 mg (2,2 mmoles) del compuesto intermedio 1, 1 g (2,3 mmoles) de 2-stannilbenzofurano bruto, 41 mg (0,22 mmoles) de yoduro de cobre(I) y 76 mg (0,11 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 18 ml de THF, a 85°C en un tubo de presión cerrado herméticamente. Se evaporó el disolvente, se digirió el sólido obtenido en metanol y se separó por filtración. Se sometió a cromatografía instantánea el sólido que quedó para producir 282 mg (39 %) del compuesto del título como un material sólido.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,99 (3H), 7,02 (1H), 7,23 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,62 (1H), 8,37-8,43 (6H).

LCMS (Método 1): $R_t = 1,29$ min; MS (ESIpos) $m/z = 300$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 8

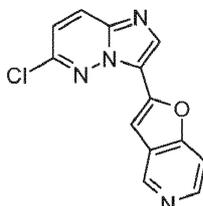
6-Cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



- 15 Se preparó 6-cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 6 partiendo de 1,14 g (4,92 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 51 % de un material sólido. LCMS (Método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (ESIpos) $m/z = 271$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 9

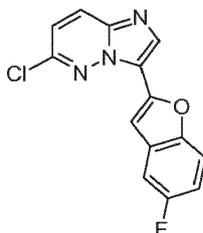
6-Cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



- 20 Se preparó 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 6 partiendo de 314 mg (1,35 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 62 % de un material sólido. LCMS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (ESIpos) $m/z = 271$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto intermedio 10

- 25 **6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**



Se preparó 6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 6 partiendo de 513 mg (2,21 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir un material sólido. LCMS (Método 2): $R_t = 1,34$ min; MS (ESIpos) $m/z = 288$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

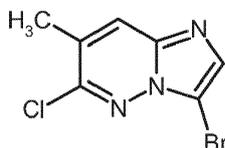
30

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

- 5 Se preparó 6-cloro-3-(3-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 6 partiendo de 219 mg (0,94 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 62 % de un material sólido. LCMS (Método 2): $R_t = 1,38$ min; MS (ESIpos) $m/z = 304$ [M+H]⁺.

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

- 10 Se preparó 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 6 partiendo de 262 mg (1,13 mmoles) del compuesto intermedio 1 para producir 500 mg of un material sólido que se utilizó como producto bruto. LCMS (Método 2): $R_t = 1,37$ min; MS (ESIpos) $m/z = 288$ [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 13**15 3-Bromo-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina**

- 20 Etapa 1: Se añadieron a una suspensión de 10 g (61,4 mmoles) de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina en 33 ml de etanol, 33,3 ml (6750 mmoles) de una solución a amoníaco acuosa (26 % v/v). Se calentó la mezcla en un autoclave (Berghof RHS175) a 120 °C/20 bar durante toda la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente para dar 12 g de un material bruto que se utilizó directamente en la Etapa 2.

- 25 Etapa2: Se suspendió el material bruto de la Etapa 1 en *n*-butanol. Se añadieron 10,3 ml (87 mmoles) de 55% de solución acuosa de cloroacetaldehído. Se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se separó por filtración el precipitado formado y se secó al vacío para dar 7,2 g del regioisómero no deseado 6-cloro-8-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina contaminado con aproximadamente 25 % del regioisómero deseado 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina.

Se aislaron 9,8 g del regioisómero deseado 6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina desde el licor madre tras la evaporación del disolvente con una pureza del 88 %, junto con el otro regioisómero como principal contaminante. Se utilizó este material sin posterior purificación en la Etapa 3.

- 30 Etapa 3: Se disolvió el material de la Etapa 3 que contenía el regioisómero deseado como producto principal en 60 ml de ácido acético. Se añadieron 3,54 ml (68,7 mmoles) de bromo lentamente, gota a gota. Se agitó la suspensión resultante durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado y se lavó con ácido acético y éster metil-*terc*-butílico. Se obtuvieron 6,81 g de un material sólido.

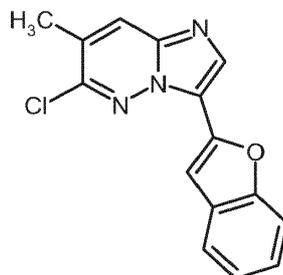
- 35 Se purificaron 0,5 g de este material por HPLC preparativa para dar 90 mg del compuesto del título (8,4% rendimiento a lo largo de 3 Etapas; calculado sobre la base del material bruto disponible de la Etapa 3 y suponiendo un rendimiento similar de la purificación por HPLC final de todo el producto bruto) como material sólido.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 2,42 (3H), 7,89 (1H), 8,21 (1H).

LCMS (Método 2): $R_t = 1,00$ min; MS (ESIpos) $m/z = 247$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 14

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



- 5 Se preparó 3-(1-benzofuran-2-il)-6-cloro-7-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 400 mg (0,81 mmoles) del compuesto intermedio 13 para producir 460 mg de un material sólido que fue utilizado sin posterior purificación.
LCMS (Método 2): $R_t = 1,41$ min; MS (ESIpos) $m/z = 284$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 15

10 **3-Bromo-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina**



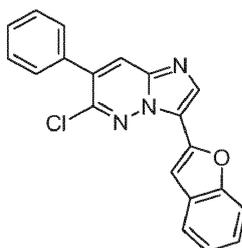
Partiendo de 6-cloro-5-fenilpiridazin-3-amine (WO2007/038314), se preparó el compuesto del título de manera análoga al compuesto intermedio 13 utilizando cloroacetaldehído dietilacetil en lugar de cloroacetaldehído (Etapa 2).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 7,48-7,61 (5H), 8,04 (1H), 8,30 (1H).

- 15 LCMS (Método 2): $R_t = 1,24$ min; MS (ESIpos) $m/z = 308$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 16

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



- 20 Se preparó 3-(1-benzofuran-2-il)-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga al compuesto intermedio 2 partiendo de 500 mg (0,81 mmoles) del compuesto intermedio 15 para producir 435 mg of un material sólido que fue utilizado sin posterior purificación.
LCMS (Método 2): $R_t = 1,58$ min; MS (ESIpos) $m/z = 345$ $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio 17

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



Se enfrió una mezcla de furo[2,3-*c*]-piridina (918 mg, 7,7 mmoles) en THF seco (45 ml) a -78 °C. Se añadió una solución de *n*-butil litio en hexano (4,6 ml, *c* = 2,5 M, 11,6 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a -78 °C. Se añadió cloruro de tributil estaño (3,1 ml, 11,6 mmoles) a -78 °C. Se separó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h.

- 5 Se añadió metanol y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice-fase amino dio 1,9 g de 2-(tributilestannil)furo[2,3-*c*]piridina en bruto que fue utilizada sin posterior purificación.

Se añadió a una solución en agitación de 2-(tributilestannil)furo[2,3-*c*]piridina bruta (1,9 g) en THF (20 ml) en una atmósfera inerte el compuesto intermedio 1 (676 mg, 2,9 mmoles), yoduro de cobre(I) (55 mg, 0,29 mmoles) cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (102 mg, 0,145 mmoles) y trifenilfosfina (38 mg, 0,145 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h.

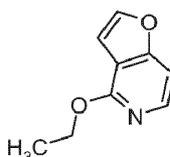
Se separó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de diclorometano y metanol, se filtró a través de una columna gel de sílice-fase amino y se separó el disolvente al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que fue triturado con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 343 mg del compuesto del título que fue utilizado sin posterior purificación.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm]= 7,24 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).

LCMS (Método 2): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos) m/z = 271 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 18

4-Etoxifuro[3,2-*c*]piridina



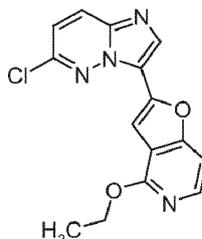
Se añadió a una solución en agitación de etanol (1,1 ml) en THF (15 ml) hidruro sódico (60 % peso/peso de aceite; 551 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. Se añadió 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina (1,0 g) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h. Se añadieron más etanol (1,5 ml) e hidruro sódico (60 % peso/peso en aceite; 551 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con una mezcla de acetato de etilo y hexano (3:1). Se secó la fase orgánica (sulfato sódico) y se separó el disolvente al vacío para dar 1,3 g del compuesto del título como un producto bruto que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm]= 1,46 (3H), 4,52 (2H), 6,84 (1H), 7,07 (1H), 7,55 (1H), 7,98 (1H).

30 LCMS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 164 [M+H] $^+$.

Compuesto intermedio 19

6-cloro-3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



Se enfrió una mezcla de 4-etoxifuro[3,2-*c*]piridina (6,1 mg, aprox. 67 % peso/peso) en THF seco (90 ml) a -78 °C. Se añadió una solución de *n*-butil litio en hexano (22,4 ml, *c* = 2,5 M) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -78 °C. Se añadió cloruro de tributil estaño (19,2 ml) a -78 °C. Se separó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió metanol (10 ml) y se evaporó el disolvente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó (sulfato disódico). Se filtró la solución a través de una columna de gel de sílice y se separó el disolvente al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio 10,3 g de 4-etoxi-2-(tributilestannil)furo[3,2-*c*]piridina bruta que fue utilizada sin posterior purificación.

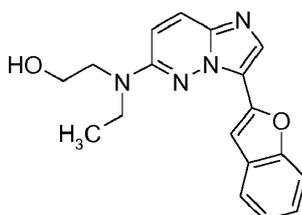
40

- 5 Se añadió a una solución en agitación de 4-etoxi-2-(tributylestannil)furo[3,2-c]piridina bruta (10,3 g) en THF (85 ml) en una atmósfera inerte el compuesto intermedio 1 (3,31 g), yoduro de cobre(I) (271 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (510 mg) y trifenilfosfina (187 mg). Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se añadió una mezcla de diclorometano y hexano (100:1), se filtró la mezcla a través de Celite y se separó el disolvente al vacío. Se trituró el residuo con etanol caliente para dar 4,7 g del compuesto del título que fue utilizado sin posterior purificación.
LCMS (Método 2): $R_t = 1,36$ min; MS (ESIpos) $m/z = 315$ [M+H]⁺.

Ejemplos

Ejemplo 1, Procedimiento A

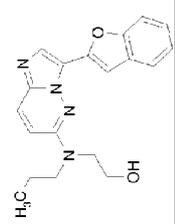
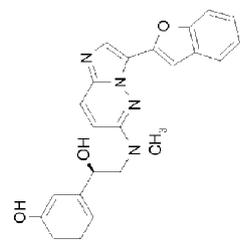
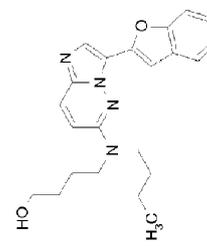
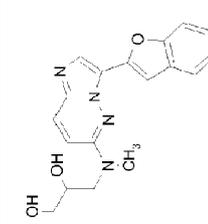
- 10 **2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](etil)amino]etanol**



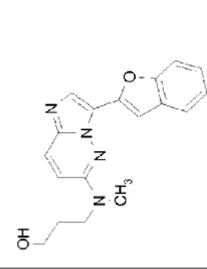
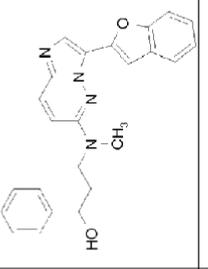
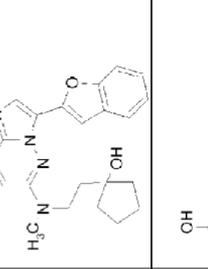
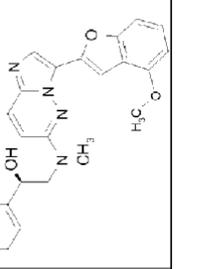
- 15 Se añadieron a una mezcla de 40,5 mg (0,15 mmoles) 3-(1-benzofuran-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 15 mg (0,195 mmoles) diisopropiletilamina en 1 ml de 1-butanol 22 mg (0,22 mmoles) de 2-(etilamino)etanol en 0,3 ml NMP. Se agitó la mezcla a 120 °C durante 8 h. Se añadieron 18 mg (0,16 mmoles) de 2-(etilamino)etanol en 0,2 ml NMP y se continuó agitando a 120 °C durante 8 h. De nuevo, se añadieron 18 mg (0,16 mmoles) de 2-(etilamino)etanol en 0,2 ml de NMP y se continuó agitando a 120 °C durante 8 h.
20 Se concentró la mezcla resultante por evaporación hasta un volumen de aprox. 1 ml. Se añadió DMSO para dar como resultado un volumen total de 2 ml. Se purificó la mezcla resultante por HPLC preparativa para producir 5,5 mg (11 %) del compuesto del título como un material sólido.
LC-MS (Método 3): $R_t = 0,98$ min; MS (ESIpos) $m/z = 323$ [M+H]⁺.

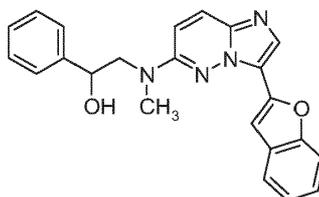
Se prepararon los ejemplos de la Tabla 1 de manera análoga al procedimiento A.

Tabla 1:

| Ejemplo | Estructura | Nombre | ¹ H RMN | LCMS Rt [min] (Procedimiento) | LCMS (ESIpos) [M+H] ⁺ | EM m/z | Rendimiento [%] |
|---------|--|---|---|-------------------------------|----------------------------------|--------|-----------------|
| 2 |  | 2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl](propil) amino]etanol | | 1,07 (3) | 337 | | 5 |
| 3 |  | 3-[(1 R)-2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl](metil)amino]-1-hidroxi]etil]fenol | 300 MHz, DMSO-d6, δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,57-3,79 (2H), 4,82-4,94 (1H), 5,45-5,51 (1H), 6,61-6,69 (1 H), 6,80-6,89 (2H), 7,07-7,18 (2H), 7,21-7,34 (2H), 7,54-7,57 (1 H), 7,58-7,69 (2H), 7,87-7,94 (1 H), 7,98 (1 H), 9,24-9,41 (1 H) | 0,97 (2) | 401 | | 34 |
| 4 |  | 4-[[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl](butilamino)butan-1-ol | | 1,24 (3) | 379 | | 4 |
| 5 |  | 3-[[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl](metil) amino]propano-1,2-diol | | 0,85 (3) | 339 | | 29 |

(continuación)

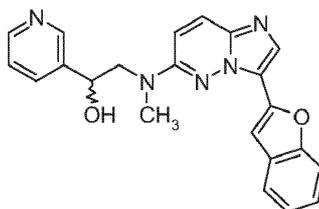
| Ejemplo | Estructura | Nombre | ¹ H RMN | LCMS Rt [min] (Procedimiento) | LCMS (ESIpos) [M+H] ⁺ m/z | EM m/z | Rendimiento [%] |
|---------|---|---|--|----------------------------------|---|-----------|--------------------|
| 6 |  | 3-((3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl)(metil) amino)propan-1-ol | | 0,96 (3) | 323 | | 18 |
| 7 |  | 3-((3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl)(metil) amino)fenilpropan-1-ol | | 1,20 (3) | 399 | | 19 |
| 8 |  | 1-(2-((3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl)(metil) amino)etil)ciclopentanol | | 1,21 (3) | 377 | | 5 |
| 9 |  | 3-((1R)-1-hidroxi-2-((3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl)(metil) amino)etil)fenol | ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 3,19 (3H), 3,64-3,74 (2H), 3,93 (3H), 4,83-4,94 (1H), 5,47-5,54 (1 H), 6,63-6,70 (1H), 6,81-6,92 (3H), 7,08-7,21 (2H), 7,21-7,33 (2H), 7,51-7,57 (1 H), 7,89-7,96 (1H), 7,98 (1H), 9,29-9,36 (2H) | 0,97 (2) | 431 | | 6 |

Ejemplo10 Procedimiento B**2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol**

5 Se añadieron a 0-5 °C 112 mg (0,74 mmoles) de 2-(metilamino)-1-feniletanol a 29,7 mg (0,74 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite mineral) en 5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,37 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó 2 h a ta. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de cloruro de amonio semi-saturada y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para producir 28,2 mg (20 %) del producto.

10 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,22 (3H), 3,68-3,76 (1H), 3,76-3,87 (1H), 4,94-5,03 (1H), 5,51-5,63 (1H), 7,15-7,21 (1H), 7,26-7,40 (5H), 7,44-7,49 (2H), 7,56-7,60 (1H), 7,61-7,69 (2H), 7,88-7,96 (1H), 8,01 (1H).

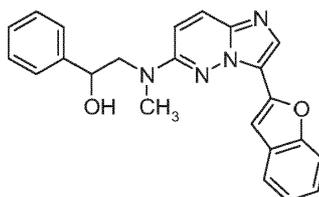
LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos) m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11**15 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-(piridin-3-il)etanol**

20 A 0-5 °C, se añadieron 334 mg (1,48 mmoles) de diclorhidrato de 2-(metilamino)-1-(piridin-3-il)etanol a 178 mg (4,45 mmoles) de hidruro sódico (60% en aceite) en 10 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación sobre el baño de hielo, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se trituró el residuo con DMF, se separó por filtración el material insoluble para dar 62,7 mg (22 %) del producto. Se purificó el filtrado por HPLC para producir 59 mg (20 %) del producto.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,19 (3H), 3,72-3,86 (2H), 5,00-5,07 (1H), 5,69-5,74 (1H), 7,13-7,19 (1H), 7,23-7,38 (3H), 7,51-7,56 (1H), 7,58-7,63 (1H), 7,63-7,68 (1H), 7,82-7,87 (1H), 7,87-7,91 (1H), 7,98 (1H), 8,44-8,49 (1H), 8,61-8,65 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12**30 (-)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol**

35 A 0-5 °C, se añadieron 224 mg (1,48 mmoles) de 2-(metilamino)-1-feniletanol a 59.3 mg (1,48 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 10 ml de DMF anhidro. Al cabo de 15 min de agitación, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo

cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC para producir 99 mg (34 %) del producto.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos) $m/z = 385$ $[M+H]^+$.

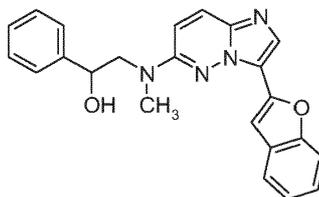
- 5 Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ m, 250x30 mm, hexano / etanol 90:10 + 0,1 % vol dietilamina, 40 ml/min).

Pico: 44 mg (15 %), $\alpha = -72,1^\circ$ (1,00; DMSO)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,17 (3H), 3,62-3,81 (2H), 4,91-5,00 (1H), 5,56 (1H), 7,14 (1H), 7,22-7,38 (5H), 7,40-7,47 (2H), 7,54 (1H), 7,61 (2H), 7,89 (1H), 7,97 (1H).

10 Ejemplo 13

(+)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol



A 0-5 $^\circ\text{C}$, se añadieron 224 mg (1,48 mmoles) de 2-(metilamino)-1-feniletanol a 59,3 mg (1,48 mmoles) de hidruro sódico (60% en aceite) en 10 ml de DMF anhidro. Al cabo de 15 min de agitación, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para producir 99 mg (34 %) del producto.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,17$ min; MS (ESIpos) $m/z = 385$ $[M+H]^+$.

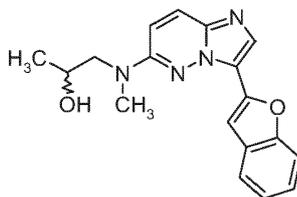
- 20 Se separaron los enantiómeros por HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ m, 250x30 mm, hexano / etanol 90:10 + 0,1 % vol dietilamina, 40 ml/min).

Pico 2: 45 mg (16 %), $\alpha = +58,0^\circ$ (1,00; DMSO)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 3,17 (3H), 3,62-3,82 (2H), 4,92-5,00 (1H), 5,54-5,58 (1H), 7,11-7,18 (1H), 7,22-7,37 (5H), 7,40-7,47 (2H), 7,52-7,56 (1H), 7,58-7,65 (2H), 7,86-7,92 (1H), 7,94-8,01 (1H).

25 Ejemplo 14

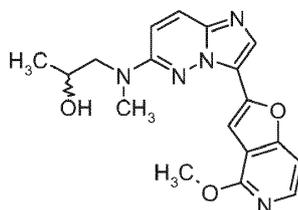
1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-2-ol



A 0-5 $^\circ\text{C}$, se añadieron 132 mg (1,48 mmoles) de 1-(metilamino)propan-2-ol a 59,3 mg (1,48 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para producir 88 mg (37 %) del producto.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1,12 (3H), 3,21 (3H), 3,39-3,48 (1H), 3,49-3,58 (1H), 3,95-4,06 (1H), 4,76-4,84 (1H), 7,13-7,19 (1H), 7,21-7,33 (2H), 7,54 (1H), 7,57-7,62 (1H), 7,64-7,70 (1H), 7,85-7,92 (1H), 7,96 (1H).

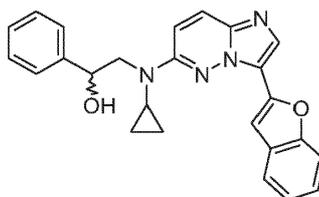
LC-MS (Método 4): $R_t = 0,96$ min; MS (ESIpos) $m/z = 323$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 15**1-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-2-ol**

5 Se agitaron 100 mg (0,33 mmoles) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina y 118,6 mg (1,33 mmoles) de 1-(metilamino)propan-2-ol en 4,0 ml de butan-1-ol 48 h a 150 °C. Se separó el disolvente. Se purificó el residuo por HPLC para producir 15 mg (13 %).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,11-1,16 (3H), 3,20 (3H), 3,33-3,43 (1H), 3,54-3,64 (1H), 3,95-4,08 (4H), 4,75-4,80 (1H), 7,15-7,21 (1H), 7,31-7,36 (1H), 7,44-7,47 (1H), 7,88-7,93 (1H), 7,96-7,98 (1H), 7,99-8,03 (1H).

10 LC-MS (Método 2): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 354 [M+H]⁺.

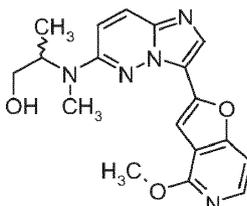
Ejemplo 16**2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](ciclopropil)amino]-1-feniletanol**

15 A 0-5 °C, se añadieron 237,7 mg (1,11 mmoles) de clorhidrato de 2-(ciclopropilamino)-1-feniletanol (1:1) a 89 mg (2,23 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación, se añadieron 150 mg (0,56 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente.

20 Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se trituró el residuo con DMF/DMSO, se eliminó por filtración el sólido, se lavó con diclorometano y dos veces con metanol y se secó al vacío con un rendimiento de 80 mg (35 %) del producto. Se purificó el filtrado de DMF/DMSO por HPLC para dar 23 mg (10%) más del producto.

25 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0,59-0,67 (1H), 0,81-0,88 (1H), 0,92-0,98 (2H), 2,82-2,87 (1H), 3,74-3,79 (1H), 3,90-3,96 (1H), 5,13-5,18 (1H), 5,50-5,53 (1H), 7,27-7,37 (5H), 7,42-7,46 (3H), 7,57-7,61 (1H), 7,63 (1H), 7,64-7,66 (1H), 8,03 (1H), 8,06 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,32 min; MS (ESIpos) m/z = 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 17**2-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-1-ol**

30 Se agitaron 100 mg (0,33 mmoles) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina y 118,6 mg (1,33 mmoles) de 2-(metilamino)propan-1-ol en 4,0 ml de butan-1-ol 48 h a 150 °C. Se separó el disolvente. Se purificó el residuo por HPLC para producir 22 mg (18 %) del producto.

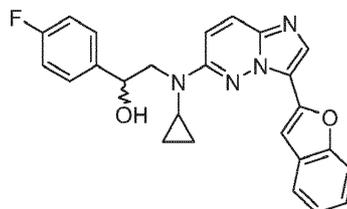
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,19-1,23 (3H), 3,04 (3H), 3,51-3,55 (1H), 3,59-3,64 (1H), 4,06

(3H), 4,36-4,43 (1H), 4,79-4,83 (1H), 7,26-7,30 (1H), 7,37-7,41 (1H), 7,49-7,51 (1H), 7,93-7,97 (1H), 8,01-8,03 (1H), 8,05-8,07 (1H).

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (ESIpos) $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

5 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](ciclopropil)amino]-1-(4-fluorofenil)etanol



10 A 0-5 °C, se añadieron 289 mg (1,48 mmoles) de 2-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)etanol a 59,3 mg (1,48 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente.

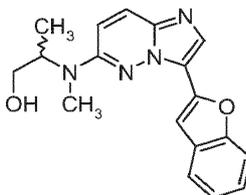
Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se trituró el residuo con DMF, se eliminó por filtración el sólido y se lavó con metanol. Se purificó el filtrado de DMF por HPLC para dar 82 mg (26 %) del producto.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 0,49-0,64 (1H), 0,73-0,97 (3H), 2,72-2,81 (1H), 3,69-3,79 (1H), 3,81-3,90 (1H), 5,06-5,16 (1H), 5,53-5,59 (1H), 7,11 (2H), 7,29 (2H), 7,36-7,45 (3H), 7,53-7,64 (3H), 7,95-8,05 (2H).

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,30$ min; MS (ESIpos) $m/z = 429$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

20 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-1-ol



25 A 0-5 °C, se añadieron 132,2 mg (1,48 mmoles) de 2-(metilamino)propan-1-ol a 59,3 mg (1,48 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación, se añadieron 200 mg (0,74 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente.

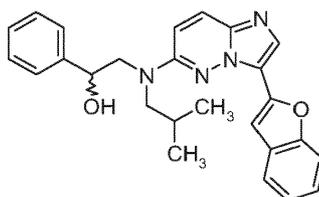
Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para dar 15,5 mg (6 %) del producto.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]= 1,20 (3H), 3,03 (3H), 3,48-3,55 (1H), 3,57-3,65 (1H), 4,37-4,46 (1H), 4,76-4,81 (1H), 7,21-7,34 (3H), 7,57 (1H), 7,60-7,64 (1H), 7,70-7,74 (1H), 7,92 (1H), 7,99 (1H).

LC-MS (Método 2): $R_t = 0,99$ min; MS (ESIpos) $m/z = 323$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](isobutilo,)amino]-1-feniletanol



A 0-5 °C, se añadieron 215 mg (1,11 mmoles) de 2-(isobutilamino)-1-feniletanol a 44,5 mg (1,11 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 5 min de agitación, se añadieron 150 mg (0,56 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente.

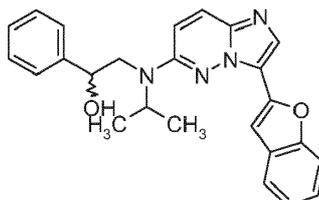
Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para dar 5,7 mg (2 %) del producto.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*), δ [ppm]= 0,99 (6H), 2,07-2,23 (1H), 3,36-3,52 (2H), 3,77-3,88 (1H), 4,02-4,11 (1H), 5,28-5,36 (1H), 6,74-6,80 (1H), 7,23-7,47 (5H), y la señal de cloroformo), 7,49-7,59 (5H), 7,68-7,74 (1H), 8,08 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos) m/z = 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](isopropil)amino]-1-feniletanol



A 0-5 °C, se añadieron 199 mg (1,11 mmoles) de 2-(isopropilamino)-1-feniletanol a 44,5 mg (1,11 mmoles) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidro. Al cabo de 15 min de agitación, se añadieron 150 mg (0,56 mmoles) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente.

Se vertió la mezcla de reacción en solución semi-saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC para dar 33 mg (14 %) del producto.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,14 (3H), 1,33 (3H), 3,55-3,68 (2H), 4,45-4,57 (1H), 4,98-5,05 (1H), 5,53-5,57 (1H), 7,26-7,39 (6H), 7,45 (2H), 7,56-7,66 (3H), 7,91-7,97 (1H), 8,02 (1H).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos) m/z = 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

2-[[3-(Furo[2,3-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol



Se añadieron a una solución en agitación de 6-cloro-3-(furo[2,3-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (70 mg) en 1-butanol (2 ml) 2-(metilamino)-1-feniletanol (94 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml) y se calentó la mezcla a 180 °C en un horno microondas durante 14 h.

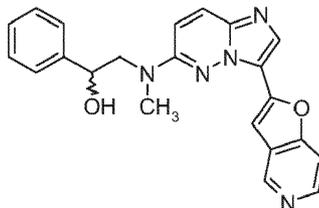
La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituroó con diclorometano para dar 37 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,17 (3H), 3,64-3,80 (2H), 4,94 (1H), 5,57 (1H), 7,20 (1H), 7,23-7,28 (1H), 7,33 (2H), 7,40-7,46 (2H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 7,92 (1H), 8,08 (1H), 8,38 (1H), 8,92 (1H).

LCMS (Método 2): R_t = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

5 2-[[3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol



Se añadieron a una solución en agitación de 6-cloro-3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (100 mg) en 1-butanol (4 ml) 2-(metilamino)-1-feniletanol (190 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml) y se calentó la mezcla a 180 °C en un horno microondas durante 14 h.

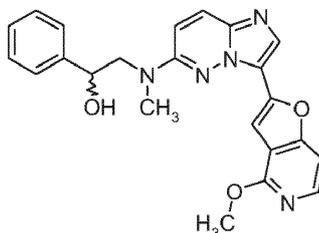
10 La cromatografía sobre gel de sílice seguida de HPLC en fase inversa preparativa dio un sólido que se trituró con diclorometano para dar 26 mg del compuesto del título como sal de ácido fórmico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, señales detectadas), δ [ppm]= 3,18 (3H), 3,63-3,84 (2H), 4,94 (1H), 5,55 (1H), 7,17 (1H), 7,21-7,36 (3H), 7,38-7,47 (2H), 7,59 (1H), 7,68 (1H), 7,90 (1H), 8,01 (1H), 8,11 (1H), 8,44 (1H), 8,82-9,01 (1H).

15 LCMS (Método 2): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos) m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

20 2-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol



20 Se añadieron a una suspensión en agitación de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (110 mg) en 1-butanol (7,5 ml) 2-(metilamino)-1-feniletanol (110 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 ml) y se calentó la mezcla a 180 °C en un horno microondas durante 12 h.

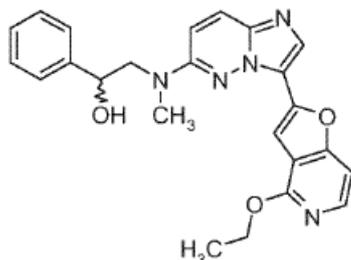
Se separó el disolvente al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con etanol para dar 10 mg del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3,18 (3H), 3,59-3,82 (2H), 4,01 (3H), 4,90-5,02 (1H), 5,51 (1H), 7,16 (1H), 7,20-7,37 (4H), 7,40-7,48 (3H), 7,89 (1H), 7,98 (1H), 8,02 (1H).

LCMS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

2-[[3-(4-Etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol



5 Se añadieron a una suspensión en agitación de 6-cloro-3-(4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (100 mg) en tolueno (5 ml) y NMP (0,2 ml) 2-(metilamino)-1-feniletanol (72 mg), Xantfos (55 mg), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (0,29 g) y NaO^tBu en polvo (92 mg). Se desgasificó el matraz dos veces y se volvió a rellenar con argón. Se calentó la mezcla a 130 °C durante 2 h.

Se separó el disolvente al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con éter para dar 40 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,35 (3H), 3,17 (3H), 3,66-3,75 (2H), 4,50 (2H), 4,89-4,99 (1H), 5,51 (1H), 7,16 (1H), 7,19-7,35 (4H), 7,38-7,47 (3H), 7,89 (1H), 7,95-8,03 (2H).

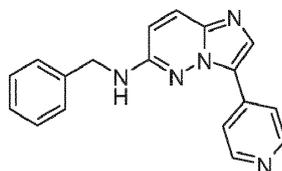
10 LCMS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 430 [M+H]⁺.

Compuestos de referencia

Ejemplo R1, Procedimiento C

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

(Ejemplo 102 de WO 2007/013673)



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

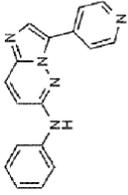
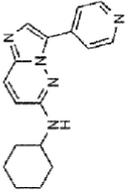
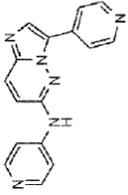
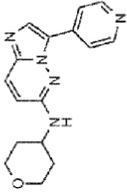
20 Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a una mezcla de acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se evaporaron las capas orgánicas combinadas y se purificó el producto bruto obtenido por HPLC para producir 31 mg (39 %) del compuesto del título como un material sólido.

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

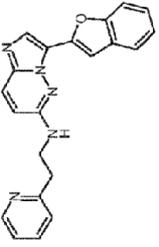
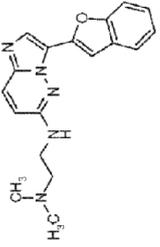
LC-MS (Método 1): R_t = 0,64 min; MS (ESIpos) m/z = 302 [M+H]⁺.

25 Se prepararon los compuestos de referencia que se enumeran en la tabla 2 de manera análoga a la del procedimiento C.

Tabla 2:

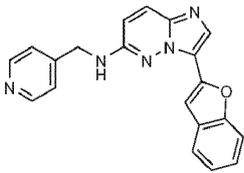
| Ejemplo | Estructura | Nombre | ¹ H RMN | LCMS [min] (Met od) | Rt (Met od) | LCMS (ES)pos [M+H] ⁺ m/z | MS (m/z) | Rendimiento [%] |
|---------|---|--|---|---------------------|-------------|-------------------------------------|----------|-----------------|
| R2 |  WO 2007/013673 Ejemplo 47 | N-Fenil-3-(piridin-4-il)imidazo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

(continuación)

| Ejemplo | Estructura | Nombre | ¹ H RMN | LCMS Rt [min] (Met od) | LCMS MS (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ | Rendimiento [%] |
|---------|---|--|--|------------------------------|--|--------------------|
| R6 |  <p>WO 2007/025540 Ejemplo 5.18</p> | 3-(1-Benzofuran-2-yl)-N-(2-(pyridin-2-ylethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyridazin-6-amina | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 3,21 (2H), 3,75-3,86 (2H), 6,79 (1H), 7,25-7,35 (3H), 7,37 (1H), 7,43 (1H), 7,60-7,66 (2H), 7,73 (1H), 7,74-7,79 (1H), 7,83 (1H), 7,95 (1H), 8,60-8,64 (1H) | 0,85 (2) | 356 | 6 |
| R7 |  <p>WO 2007/025540 Ejemplo 5.250</p> | N-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 2,32 (6H), 2,67 (2H), 3,54 (2H), 6,87 (1H), 7,27 (3H), 7,61-7,65 (2H), 7,67 (1H), 7,83 (1H), 7,94 (1H) | 0,72 (2) | 322 | 28 |

Se preparó el compuesto de referencia que se indica en la Tabla 3 de manera análoga al procedimiento A. El tiempo de retención registrado en la Tabla 3 se generó utilizando LC-MS del Procedimiento 2.

Tabla 3

| Ejemplo | Estructura | Nombre | ¹ H RMN | LCM S Rt [min] | LCMS MS (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ | Rendimiento [%] |
|---------|--|--|---|----------------------|---|--------------------|
| R8 |  <p>WO 2007/025540 Ejemplo 5.85</p> | 3-(1-Benzofuran-2-yl)- N-(piridin-4- ilmetil)imidazo[1,2- b]piridazin-6-amina | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- d ₆), δ [ppm]= 4,66 (2H), 6,93 (1H), 7,08 (1H), 7,28 (2H), 7,49-7,53 (2H), 7,56- 7,60 (1H), 7,61-7,66 (1H), 7,88- 7,93 (2H), 7,96 (1H), 8,53-8,59 (2H) | 0,76 | 342 | 11 |

5 Asimismo, se pueden convertir los compuestos de fórmula (I) de la presente invención a cualquier sal, tal como se describe en el presente documento, a través de cualquiera de los procedimientos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. De manera similar, se puede convertir cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención en el compuesto libre, a través de cualquiera de los procedimientos conocidos entre las personas especializadas en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

15 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Dichas composiciones se pueden utilizar para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para los fines de la presente invención es un mamífero, incluyendo el ser humano, que necesita tratamiento para una afección o enfermedad en particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones que se corresponden con una actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario que se pueda atribuir al vehículo no mine los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o que influye en la afección en particular que se esté tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables perfectamente conocidos en la técnica, utilizando cualquier forma de dosis unitaria convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, sostenida o temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

30 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula, que puede ser del tipo habitual de gelatina de cubierta blanda o dura con contenido, por ejemplo, en tensioactivos, lubricantes y cargas inertes como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.

35 En otro modo de realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse con bases para comprimido convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes previstos para facilitar la descomposición y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes previstos para mejorar el flujo del granulado del comprimido y prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y los punzones, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, colorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes como menta, aceite esencial de gaulteria o aroma de cereza, previstos para potenciar las características estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Entre los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales se incluyen fosfato dicálcico y diluyentes como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol,

alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, ya sea con la adición, o no, de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes otros materiales como revestimientos, o se puede modificar de otro modo la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, se pueden revestir comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

5 Para la preparación de una suspensión acuosa son adecuados polvos y gránulos dispersables. Proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o de humectación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Como ejemplos de agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados sirven los que se han mencionado anteriormente ya. También pueden estar presentes otros excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse también en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen (1) gomas naturales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

15 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal como, por ejemplo aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, como por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

20 Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, como por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un desmulsionante y un conservante, como metil y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol como etanol, isopropanol, o alcoholes hexadecílicos, glicoles como propilenglicol y polietilenglicol, glicerol cetales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, un glicérido de ácido graso acetilado, con adición o no de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, como pectina, carbómeros, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

30 Entre los ejemplos de aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de la presente invención se incluyen los del petróleo y de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Entre los ácidos grasos adecuados se incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Entre los ésteres de ácido graso adecuados se incluyen, por ejemplo, oleato de etilo, y miristato de isopropilo. Entre los jabones adecuados se incluyen ácido graso metal alcalino, amonio y sales de trietanolamina, y entre los detergentes adecuados se incluyen detergentes catiónicos, como por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, y sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido; detergentes no iónicos, como por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno; detergentes anfóteros, por ejemplo alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como sus mezclas.

40 Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán normalmente entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso del principio activo en solución. Se pueden usar también conservantes y tampones de manera ventajosa. Para reducir al mínimo o eliminar la irritación del lugar de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no tóxico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) preferentemente entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación oscila preferentemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tiene el EHL mencionado o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tiene el EHL deseado.

55 Como ejemplos de tensioactivos utilizados en formulaciones parenterales se pueden mencionar la clase de ésteres de ácido graso de polietileno sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano y aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con los procedimientos conocidos utilizando agentes de dispersión o de humectación y agentes de suspensión adecuados, como por ejemplo carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alginato sódico, polivinil pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectación que pueden ser un fosfátido natural como lecitina, un producto de condensación de óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano.

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los diluyentes y disolventes que se pueden emplear se incluyen por ejemplo agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro sódico isotónicas y soluciones de glucosa isotónicas. Asimismo, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolventes y medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Asimismo, se pueden usar en la preparación de inyectables ácidos grasos como ácido oleico.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención consiste en un dispositivo de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar una infusión continua o discontinua del compuesto de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de los parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida dentro de la técnica (véase por ejemplo, la patente estadounidense No. 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991). Dichos parches se pueden construir para administración continua, intermitente o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, de microesfera polimérica y de gel polimérico conocidas en la técnica.

Es posible que sea deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de administración mecánico. La construcción y el uso de los dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es conocida en la técnica. Las técnicas directas, como por ejemplo, la administración de un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de entrega de fármaco en el sistema ventricular del paciente para traspasar la barrera hemato-cerebral. En la patente estadounidense No. 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991 se describe uno de dichos sistemas de administración implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del organismo.

Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables, llamados generalmente vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden emplear procedimientos convencionales para la preparación de dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: 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 ; and 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 utilizados habitualmente que se pueden utilizar como apropiados para formular la composición para su ruta de administración pretendida incluyen:

agentes acidulantes (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trietanolamina);

adsorbentes (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos celulosa en polvo y carbón activo);

propelentes de aerosol (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);

- agentes de desplazamiento del aire** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);
- 5 **conservantes antimicrobianos** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetil piridinio, clorobutanol, fenol, alcohol fenil etílico, nitrato fenilmercurio y timerosal);
- 10 **antioxidantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- materiales aglutinantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 15 **agentes tampón** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico);
- agentes vehículo** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, agua para inyección de cloruro sódico bacteriostática y bacteriostático para inyección);
- 20 **agentes quelantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos Rojo FD&C No. 3, Rojo FD&C No. 20, amarillo FD&C No. 6, azul FD&C No. 2, verde D&C No. 5, naranja D&C No. 5, rojo D&C No. 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes clarificantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos bentonita);
- 25 **agentes emulsionantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monostearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos gelatina y ftalato acetato de celulosa);
- 30 **aromatizantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos esencia de anís, esencia de canela, cacao, mentol, esencia de naranja, esencia de menta y vainilla);
- humectantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes de levigación** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos aceite mineral y glicerina);
- aceites** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 35 **bases de pomada** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);
- 40 **potenciadores de penetración (administración transdérmica)** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos alcoholes monohidroxílicos y polihidroxílicos, alcoholes mono- y polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ftalato de dietilo y glicerilo);
- disolventes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 45 **agentes de endurecimiento** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorio** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos mantequilla de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

- tensioactivos** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, octoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitano);
- 5 **agentes de suspensión** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- agentes edulcorantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos estearato de magnesio y talco);
- 10 **aglutinantes de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos acacia, ácido algínico, carboximetil celulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- 15 **diluyentes de cápsula y de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol, y almidón);
- agentes de revestimiento de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metil celulosa, etil celulosa, acetato ftalato de celulosa y Shellac);
- 20 **excipientes de compresión directa de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos fosfato cálcico dibásico);
- disgregantes de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ácido algínico, carboximetil celulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinil pirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón);
- 25 **deslizantes de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);
- agentes de opacidad de comprimido/cápsula** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos dióxido de titanio);
- 30 **agentes de pulido de comprimido** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos cera de carnaúba y cera blanca);
- agentes espesantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos dextrosa y cloruro sódico);
- 35 **agentes para aumentar la viscosidad** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetil celulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y
- agentes humectantes** (entre los ejemplos se incluyen pero sin limitarse a ellos heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol y estearato de polioxietileno).
- 40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar del siguiente modo:
- Solución IV estéril: se puede fabricar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención utilizando agua para inyección estéril y ajustando el pH si es necesario. Se diluye la solución para administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa al 5 % estéril y se administra como infusión IV a lo largo de aproximadamente 60 minutos.
- 45 Polvo liofilizado para administración IV: se puede formular una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 - 3000 mg de dextrano 40. Se reconstituye la formulación con solución salina inyectable estéril o dextrosa 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye más aún con solución salina o dextrosa 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y se administra o bien por bolo IV o bien por infusión IV a lo largo de 15 - 60 minutos.
- 50 Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto de la presente invención hidrosoluble deseado

5 mg/ml de carboximetil celulosa sódica

4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

5 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias cargando capsulas de gelatina dura de dos piezas normales con 100 mg cada una del principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

10 Cápsulas de gelatina blanda: se prepara una mezcla del principio activo en un aceite digerible como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del principio activo. Se lavan las cápsulas y se secan. Se puede disolver el principio activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una medicina mixta miscible con agua.

15 Comprimidos: se prepara un gran número de comprimidos a través de procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria es 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. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para favorecer el gusto al paladar y mejorar la elegancia y estabilidad o para retardar la absorción.

20 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: son formas farmacéuticas orales sólidas fabricadas a través de procedimientos convencionales y nuevos. Dichas unidades se toman por vía oral sin agua para su disolución inmediata y entrega de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Se solidifican estos líquidos en comprimidos sólidos o gotas por liofilizado y técnicas de extracción en estado sólido. Se pueden comprimir los compuestos de fármaco con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas previstas para liberación inmediata sin necesidad de agua.

Terapias de combinación

El compuesto de la presente invención se puede administrar como un solo agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos, siempre y cuando la combinación no cause ningún efecto adverso inaceptable. La presente invención se refiere también a dichas combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes anti-hiper proliferativos y otros agentes indicados y similares, así como mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes indicados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabólicos, antibióticos de intercalación con ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzima, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o anti-hormonas.

35 El término "agentes anti-cáncer (quimioterapéuticos)", incluye pero no se limita solo a ellos 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfano, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etoposido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabine, fluorouracil, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandróico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogésterona, megestrol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidróico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomycina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de

5 poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, streptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, teniposida, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoina, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio 90, zinostatin, cinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

10 El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoina, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfano, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatina, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucil, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucina difitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidróico, etopofos, etoposida, fadrozol, farstone, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracil (5-FU), fluoximésterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, HCl granisetron, histreline, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxiinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intron A, iressa, irinotecano, kytril, lapatinib, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica de ácido levofolínico, levotroid, levoxil, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamin, acetato de medroxiprogésterona, acetato de megestrol, melfalan, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, HCl ondansetrón, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, HCl pilocarpina, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarian, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatin, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxana, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, virulicina, zincard, cinostatina estimalámero, zofran, ABI-007, acolibifeno, actimmune, affinitak, aminopterin, arzoixifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histreline, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinóico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

45 Otros agentes anti-hiper-proliferativos que se pueden añadir a la composición incluyen, sin limitarse solo a ellos, los compuestos enumerados en los regímenes de fármacos de quimioterapia contra el cáncer en la 11ª edición del Merck Index, (1996), tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucil, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etoposida, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiiurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina, y vindesina.

55 Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, sin limitarse solo a ellos, los compuestos reconocidos para su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9ª edición), editor Molinoff y col., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfano, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinonilo adenina, etinilestradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximésterona, flutamida, caproato de hidroxiprogésterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogésterona, acetato de megestrol, melfalano, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, teniposida, propionato de testosterona, tiotepa, trimetil-melamina, uridina y vinorelbina.

60 Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para su uso en la composición de la invención incluyen, sin limitarse solo a ellos, otros agentes anti-cáncer como epotilona y sus derivados, irinotecano, raloxifeno y topotecano.

- Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con proteínas terapéuticas. Entre los ejemplos de dichas proteínas terapéuticas adecuadas para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso en las composiciones de la invención se incluyen, sin limitarse solo a ellas interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta, o gamma) anticuerpos monoclonales superagonistas, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina diftotox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekin, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapéuticos a base de L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab unido a radioisótopo que emite partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, 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, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 1311-chTNT-1/B. Entre los anticuerpos monoclonales útiles como proteína terapéutica se incluyen, sin limitarse solo a ellos, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, y infliximab.
- Javelin – cáncer de próstata, Javelin - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 1311-chTNT-1/B. Entre los anticuerpos monoclonales útiles como proteína terapéutica se incluyen, sin limitarse solo a ellos, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, y infliximab.
- Los compuestos de la invención se pueden combinar también con agentes terapéuticos biológicos, como por ejemplo anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxano, erbitux, herceptina), o proteínas recombinantes.
- Los compuestos de la invención pueden combinarse también con agentes inhibidores de angiogénesis, como por ejemplo con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteosomas o inhibidores de mTOR, o antihormonales o inhibidores de enzima metabólica esteroideal.
- Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:
- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada uno de los agentes en solitario,
 - (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes terapéuticos administrados,
 - (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que tolera bien el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapia de un solo agente y otras terapias combinadas determinadas,
 - (4) proporcionar un tratamiento de más amplio espectro de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente los seres humanos,
 - (5) proporcionar un mayor índice de respuesta entre los pacientes tratados,
 - (6) proporcionar un período de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia normales,
 - (7) proporcionar un período más prolongado antes de que se produzca la progresión del tumor, y/o
 - (8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos igual de buenos que los de los agentes utilizados en solitario, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagonistas.

Procedimientos de sensibilización de células para radiación

- En un modo de realización de la presente invención diferenciado, se puede utilizar el compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula para radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento de radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible al daño del ADN y muerte celular de lo que lo sería esa célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, se trata la célula con al menos un compuesto de la invención.

Por tanto, la presente invención proporciona también un procedimiento para eliminar una célula, en el que se administra a la célula uno o más compuestos de la invención en combinación con la terapia de radiación

convencional.

La presente invención proporciona también un procedimiento para hacer que una célula sea más susceptible de muerte celular, en el que se trata la célula con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, se trata la célula con al menos un compuesto, o al menos un procedimiento, o una combinación de los mismos, para causar daño de ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o eliminar la célula.

En un modo de realización, se elimina la célula tratando la célula con al menos un agente de daño del ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula para muerte celular, se trata la célula con al menos un agente de daño de ADN para eliminar la célula. Entre los agentes de daño del ADN útiles en la presente invención, se incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otro modo de realización, se elimina la célula tratando la célula con al menos un procedimiento para causar o inducir daño de ADN. Dichos procedimientos incluyen, sin limitarse solo a ellos, activación de una ruta de señalización celular que tiene como resultado el daño de ADN cuando se activa la ruta, inhibición de la ruta de señalización celular que tiene como resultado el daño de ADN cuando se inhibe la ruta, e inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que dicho cambio tiene como resultado el daño de ADN. A modo de ejemplo no exhaustivo, se puede inhibir una ruta de reparación de ADN en una célula, impidiendo en virtud de ello la reparación del daño de ADN y con el resultado de una acumulación anormal de daño de ADN en una célula.

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

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

Tal como se ha mencionado, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 y, por tanto, se pueden utilizar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular aquellas en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por MKNK-1 como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

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

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

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

Las enfermedades a las que se hace referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades asociadas a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por MKNK-1 como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza

y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

- 5 El término “inapropiado” dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de “respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas” tal como se utilizan en el presente documento han de entenderse preferentemente como una respuesta que es inferior o superior a la normal, y que está asociada a la patología de dicha enfermedad, es responsable de ella o tiene como resultado dicha patología. Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiper-proliferativos

- 15 La presente invención se refiere a compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar trastornos hiper-proliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc. la proliferación celular y/o división celular y/o producir apoptosis. Dicho procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiper-proliferativos incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, por ejemplo psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos, como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebral, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, ocular, hepático, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Dichos trastornos pueden incluir linfomas, sarcomas y leucemias.

Entre los ejemplos de cáncer de mama se incluyen, sin limitarse solo a ellos, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

- 25 Entre los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio se incluyen, sin limitarse solo a ellos, carcinoma pulmonar de célula pequeña y célula no pequeña, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Entre los ejemplos de cánceres cerebrales se incluyen, sin limitarse solo a ellos, glioma del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

- 30 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, cáncer prostático y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, cáncer de endometrio, de útero, de ovarios, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de glándulas salivales.

- 35 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renal papilar humano.

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

Entre los ejemplos de cánceres de hígado se incluyen, pero sin limitarse solo a ellos carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula hepática con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de vesícula biliar intrahepática) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

- 40 Entre los cánceres de piel se incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células Merkel y cáncer de piel no melanoma.

- 45 Entre los cánceres de cabeza y cuello se incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad bucal y célula escamosa. Los linfomas incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, linfoma asociado a SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, sarcoma del tejido blanco, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma. combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de etc., de una enfermedad o trastorno, como un carcinoma.

Procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados a quinasa

- 50 La presente invención proporciona también compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados a actividad de quinasa extracelular mitógena aberrante, incluyendo, pero sin limitarse solo a ellos, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hematomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo a xenoinjerto, shock séptico o asma. Se pueden emplear cantidades eficaces de los

compuestos de la presente invención para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anteriormente. No obstante, dichos cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

5 La expresión "actividad de quinasa aberrante" o "actividad de tirosina quinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Entre los ejemplos de dicha actividad aberrante se incluyen, pero sin limitarse solo a ellos, sobre-expresión del gen o polipéptido; amplificación génica; mutaciones que producen actividad quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, deleciones, sustituciones, adiciones, etc.

10 La presente invención proporciona también procedimientos para inhibir la actividad de quinasa, especialmente de quinasa extracelular mitógena, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención incluyendo sales, polimorfos, hidratos, solvatos y diaestereoisómeros de los mismos. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, especialmente, un paciente humano que necesita tratamiento.

15 **Procedimientos para el tratamiento de trastornos angiogénicos**

La presente invención proporciona también compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas a una angiogénesis excesiva y/o anormal.

20 Una expresión inapropiada o ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Existen varias patologías asociadas al crecimiento de las formas diaestereoisómeras de los mismos. La actividad quinasa puede inhibirse en células (por ejemplo *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, especialmente, un paciente humano que lo necesita.

Procedimientos para el tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención proporciona también compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

25 Una expresión inapropiada o ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Existen varias patologías asociadas al crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Entre ellas se incluyen, por ejemplo retinopatía diabética, oclusión venosa retiniana isquémica y retinopatía de la premadurez [Aiello y col. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480 ; Peer y col. Lab. Invest. 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, López y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis intra-stent, reestenosis de injerto vascular, etc. Por otra parte, el mayor riego sanguíneo asociado con el tejido canceroso y neoplásico estimula el crecimiento desembocando en un rápido agrandamiento tumoral y metástasis. Asimismo, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para células renegadas, estimulando la metástasis y la consiguiente propagación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos relacionados con angiogénesis mencionados, por ejemplo para inhibir y/o reducir la formación de vasos sanguíneos, inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de células endoteliales y otros tipos relacionados con angiogénesis, así como causando la muerte celular o apoptosis de dichos tipos de células.

Dosis y administración

40 La dosis eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada una de las indicaciones deseada se puede determinar basándose en las técnicas de laboratorio normales que se conocen para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y trastornos angiogénicos, a través de pruebas de toxicidad normales y a través de ensayos farmacológicos normales para determinar el tratamiento de las afecciones citadas anteriormente en mamíferos, y comparando estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos utilizados para tratar estas afecciones. La cantidad del principio activo que se administre en el tratamiento de una de dichas afecciones puede variar en un amplio intervalo con arreglo a consideraciones como el compuesto en concreto y la dosis empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y grado de afección tratados.

50 La cantidad total del principio activo que se administre estará comprendida generalmente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg peso corporal por día, y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles estarán comprendidas entre una y tres veces al día de dosificación y una vez cada cuatro semanas de dosificación. Por otra parte, los "días de descanso" en los que no se dosifica al paciente con un fármaco durante un período de tiempo determinado, pueden ser beneficiosos para el equilibrio global entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosis unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de

5 infusión sería preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosis rectal diaria media estará comprendido preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosis vaginal diario media estará comprendido preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosis tópica diario medio estará comprendido preferentemente entre 0,1 y 200 mg administrados de una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosis de inhalación diaria media estará comprendido preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg del peso corporal total.

10 Naturalmente, el régimen de dosis inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección, tal como lo determine el especialista responsable que realice el diagnóstico, la actividad del compuesto empleado en concreto, la edad y el estado general del paciente, el período de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. Las personas especializadas en la técnica podrán determinar modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable valiéndose de las pruebas de tratamiento convencionales.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en particular en terapia y prevención, es decir, profilaxis, de crecimiento de tumor y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con y sin pretratamiento del crecimiento del tumor.

20 Los procedimientos para determinar una propiedad farmacológica o farmacéutica en particular son conocidos entre las personas especializadas en la técnica.

Los experimentos de ensayos a modo de ejemplo que se describen en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención, no quedando limitada la invención con los ejemplos dados.

Ensayos biológicos:

25 Se sometieron a ensayo los ejemplos en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se sometieron a ensayo más de una vez, los datos se registran tanto como la media de los valores o como la mediana de los valores, en los que

- la media del valor, también llamado media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces sometidos a ensayo, y
- 30 • la mediana del valor representa el valor central del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente y descendente. Cuando el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor que está en el medio. Cuando el número de valores de los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores que están en el medio.

35 Se sintetizaron los ejemplos una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores de la media y la mediana calculados utilizando los grupos de datos obtenidos de los ensayos de uno o más lotes de síntesis.

Ensayo de quinasa MKNK1

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

40 Se compraron de Carna Biosciences (producto no 02-145) una proteína de fusión recombinante de Glutación-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de acceso BAA 19885.1), expresadas en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus y purificadas por cromatografía de afinidad en glutatión-sefarosa, y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotin-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (término-C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo de la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

45 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM cloruro de magnesio, 1,0 mM ditiotreitól, 0,005 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (0,1 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla de ensayo resultante durante un período de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de MKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y

5 se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas fueron en el intervalo de 0,05 µg/ml. Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección para TR-FRET (5 nM streptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo proteína S6 anti-ribosómica -pSer236 (de Invitrogen [# 44921G] y 1 nM de proteína G marcada con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto no. AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM EDTA, 0,1 % (p/v) de albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES pH 7,5).

10 Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para dejar que se formara el complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia desde quelato Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución preparadas por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones 100 veces concentrada en DMSO por diluciones 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC50 por ajuste del parámetro 4.

Tabla 4: MKNK1 IC50s

| Ejemplo | MKNK1 IC50 [nM] |
|---------|-----------------|
| 1 | 7 |
| 2 | 8 |
| 3 | 1 |
| 4 | 45 |
| 5 | 4 |
| 6 | 7 |
| 7 | 37 |
| 8 | 17 |
| 9 | 2 |
| 10 | 3 |
| R1 | 181 |
| R2 | 64 |
| R3 | 118 |
| R4 | 245 |
| R5 | 192 |
| R6 | 17 |
| R7 | 11 |
| R8 | 23 |

20

Ensayo alta concentración de ATP de quinasa MKNK1

Se cuantificó la actividad inhibidora de MKNK1 a una alta concentración de ATP de los compuestos de la invención tras su preincubación con MKNK1 empleando un ensayo de alta concentración de ATP de MKNK1 basado en TR-FRET tal como se describe en los siguientes párrafos.

25 Se compró de Carna Biosciences (producto no 02-145) una proteína de fusión recombinante Glutati6n-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humano (aminoácidos 1-424 y T344D de número de

acceso BAA 19885.1), expresadas en células de insecto utilizando un sistema de expresión de baculovirus y se purificaron por cromatografía de afinidad en glutatión-sefariosa y se utilizaron como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotin-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (término-C en forma amida), que se puede adquirir por ejemplo de la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

- 5 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl of una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM cloruro de magnesio, 1,0 mM ditiotreitól, 0,005 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A
- 10 continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato (0,1 1 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 30 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de MKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas fueron en el intervalo de 0,003
- 15 µg/ml. Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (5 nM streptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo de proteína S6 anti-ribosómica (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y 1 nM de proteína G marcada con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, no. producto AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM EDTA, 0,1 % (p/v) albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES pH 7,5).
- 20 Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la
- 25 relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 11 concentraciones diferentes 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, la serie de diluciones preparadas por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones 100 veces concentradas en
- 30 DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta utilizada) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.

Tabla 5: Alta IC₅₀ de ATP de MKNK1

| Ejemplo | Alta IC ₅₀ de ATP de MKNK1 [nM] |
|---------|--|
| 1 | 20 |
| 2 | 21 |
| 3 | 2 |
| 4 | 121 |
| 5 | 9 |
| 6 | 19 |
| 7 | 99 |
| 8 | 45 |
| 9 | 4 |
| 10 | 4 |
| 11 | 2 |
| 12 | 4 |
| 13 | 24 |
| 14 | 9 |
| 15 | 10 |

(continuación)

| Ejemplo | Alta IC ₅₀ de ATP de MKNK1 [nM] |
|---------|--|
| 16 | 24 |
| 17 | 26 |
| 18 | 42 |
| 19 | 47 |
| 20 | 48 |
| 21 | 52 |
| 22 | 1 |
| 23 | 1 |
| 24 | 3 |
| 25 | 5 |
| R1 | 370 |
| R2 | 170 |
| R3 | 230 |
| R4 | 810 |
| R5 | 480 |
| R6 | 250 |
| R7 | 13 |
| R8 | 34 |

Ensayo de quinasa CDK2/CycE

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

10 Se compraron de ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania) proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CyCE humana, expresadas en células de insecto (sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad en glutatión-sefarosa. Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (término-C en forma amida) que se puede adquirir por ejemplo de la empresa JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

15 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM cloruro de magnesio, 1,0 mM ditiotretitol, 0,1 mM orto-vanadato sódico, 0,01 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,25 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de CDK2/CycE dependiendo de la actividad del lote de enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 130 ng/ml. Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 µM estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto no. AD0077, como alternativa, se puede utilizar un anticuerpo IgG anti-ratón marcado con Terbio-criptato de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM EDTA, 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

25

Se incubó la mezcla resultante durante 1 hora a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde quelato Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 11 concentraciones diferentes 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, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de soluciones 100 veces concentradas en DMSO por diluciones en serie, 1:3:4) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.

Ensayo quinasa PDGFRβ

Se cuantificó la actividad de inhibición de PDGFRβ de los compuestos de la presente invención empleando un ensayo HTRF PDGFRβ HTRF tal como se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se utilizó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de PDGFRβ humana (aminoácidos 561 - 1106, expresadas en células de insectos [SF9] y purificadas por cromatografía de afinidad, adquiridas de Proqinase [Friburgo i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó el copolímero biotinilado poli-Glu, Tyr (4:1) (No. 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se pipetearon 50 n de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de PDGFRβ en tampón de ensayo acuoso [50 mM HEPES/NaOH pH 7,5, 10 mM cloruro de magnesio, 2,5 mM ditiotretitol, 0,01 % (v/v) Triton-X100 (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [- 30 nM]) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de PDGFRβ dependiendo de la actividad del lote de enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 125 ng/ml. (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (200 nM estreptavidina-XLent [Cis Biointernational] y 1,4 nM quelato Eu PT66, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar del quelato Eu PT66, se puede utilizar también PT66-Tb-Criptato de Cis Biointernational]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM EDTA, 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES/NaOH pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado fosforilado y la estreptavidina-XLent y el quelato Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde quelato Eu PT66 a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (por ejemplo 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, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones de reserva 100 veces concentradas en serie, 1:3) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.

Ensayo de quinasa Fyn

Se utilizó como quinasa un dominio de quinasa recombinante humana marcada His6 C-terminal de la T-Fyn humana expresada en células de insecto infectadas con baculovirus (adquirido de Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotin-KVEKIGEGTYGVV (término C en la forma amida) que se puede adquirir por ejemplo de la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [25 mM Tris/HCl pH 7,2, 25 mM cloruro de magnesio, 2 mM ditiotretitol, 0,1 % (p/v) albúmina de suero bovino, 0,03% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa por adición 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µ es 10 µM) y sustrato (2 µM =>

concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,2 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Fyn dependiendo de la actividad de la enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 0,13 nM. Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (0,2 µM estreptavidina-XL [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 0,66 nM Quelato Eu PT66, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar del quelato Eu PT66, se puede utilizar también PT66-Tb-Criptato de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (125 mM EDTA, 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado fosforilado y la estreptavidina-XLent y el quelato Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde quelato Eu PT66 a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (por ejemplo 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, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones de reserva 100 veces concentradas en serie, 1:3) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.

Ensayo de quinasa Flt4

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

Como quinasa, se utilizó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de Flt4 humana (aminoácidos 799 - 1298, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Friburgo i.Brsq., Alemania]. Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina- Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (término C en forma amida, adquirido de Biosyntan, Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Flt4 en tampón de ensayo acuoso [25 mM HEPES pH 7,5, 10 mM cloruro de magnesio, 2 mM ditiotreitól, 0,01% (v/v) Triton-X100 (Sigma), 0,5 mM EGTA, y 5 mM β-fosfo-glicerol] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22°C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Flt4 en el ensayo dependiendo de la actividad del lote de enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones normales de enzima estuvieron en el intervalo de aproximadamente 120 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (200 nM estreptavidina-XL665 [Cis Biointernational] y 1 nM PT66-Tb-Criptato, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con terbio-criptato de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (50 mM EDTA, 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante 1 hora a 22 °C para permitir que se uniera el péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el PT66-Tb-Criptato. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-Tb-Criptato a la estreptavidina-XL665. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (por ejemplo 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, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones de reserva 100 veces concentradas en serie, 1:3) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.

Ensayo de quinasa TrkA

Se cuantificó la actividad inhibidora de TrkA de los compuestos de la presente invención empleando un ensayo HTRF TrkA tal como se describe en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se empleó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de *trkA* humana (aminoácidos 443 - 796, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Friburgo i.Brsq., Alemania]. Como sustrato para la reacción de quinasa se utilizó el copolímero biotinilado poly-Glu,Tyr (4:1) (No. 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

- 5 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [8 mM MOPS/HCl pH 7,0, 10 mM cloruro de magnesio, 1 mM ditiotreitól, 0,01% (v/v) NP-40 (Sigma), 0,2 mM EDTA] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A
- 10 continuación, se inició la reacción de quinasa por adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µg/ml => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [- 30 nM]) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de TrkA en el ensayo dependiendo de la actividad del lote de enzima y se optó por un ensayo en el intervalo lineal por ser apropiado, las concentraciones típicas estuvieron en el
- 15 intervalo de aproximadamente 20 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (30 nM estreptavidina-XL665 [Cis Biointernational] y 1,4 nM quelato EU PT66, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con quelato de europio de Perkin Elmer [en lugar de quelato Eu PT66, se puede utilizar también PT66-Tb-Criptato de Cis Biointernational]) en solución acuosa de EDTA (100 mM EDTA, 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en 50 mM HEPES/NaOH pH 7,5).
- 20 Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XL665 y el quelato Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación
- 25 entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, se sometieron a ensayo los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (por ejemplo 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, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones de reserva 100 veces concentradas en serie, 1:3) por valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ según un ajuste de parámetro 4.
- 30

Ensayo de fosforilación AlfaScreen SureFire eIF4E Ser209

- 35 Se utiliza el ensayo de fosforilación AlfaScreen SureFire eIF4E Ser209 para medir la fosforilación de eIF4E endógeno en lisados celulares. La tecnología AlfaScreen SureFire permite la detección de proteínas fosforiladas en lisados celulares. En este ensayo, se capturan complejos de anticuerpo sándwich que se forman únicamente en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), microesferas donador y aceptor de AlfaScreen, acercándolas en íntima proximidad. La excitación de la microesfera donadora provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que dispara una cascada de transferencia de energía en las microesferasceptoras, con el resultado de la emisión de
- 40 luz a 520-620 nm.

Surefire EIF4e Alfascreen en células A549 con estimulación 20% FCS

Para el ensayo se utilizaron el Kit de ensayo *AlfaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K* y el kit *AlfaScreen ProteinA (para puntos de ensayo 10K)* ambos de Perkin Elmer.

- 45 El día uno, se colocaron en placa 50.000 células A549 en una placa de 96 pocillos, en 100 µl por pocillo en medio de crecimiento (DMEM/Hams' F12 con Glutamina estable, 10 % FCS) y se incubaron a 37 °C. Después de la unión de las células, se cambió el medio por un medio de supervivencia (DMEM, 0,1% FCS, sin Glucosa, con Glutamina, suplementado con 5g/l Maltosa). El día 2, se diluyeron en serie los compuestos de ensayo en 50 µl de medio de supervivencia con una concentración de DMSO final de 1% y se añadieron a células A549 en placas de ensayo a un intervalo de concentración final de hasta 10 µM y hasta 10 nM dependiendo de las actividades de los compuestos
- 50 sometidos a ensayo. Se incubaron las células tratadas a 37 °C durante 2h. Se añadieron 37 ul de FCS a los pocillos (=20 % concentración de FCS final) durante 20 min. Se separó el medio y se lisaron las células añadiendo 50 µl de tampón de lisis. Se agitaron las placas sobre un agitador de placa durante 10 min. Al cabo de un período de lisis de 10 min, se transfirieron 4 µl del lisato a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añadieron 5 µl de una mezcla de tampón de reacción más tampón de activación que contenía microesferasceptoras AlfaScreen. Se sellaron herméticamente las placas con película adhesiva TopSeal-A, se agitaron suavemente sobre un agitador de placa durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 2 µl de tampón de dilución con microesferas donadoras AlfaScreen bajo luz tenue y se volvieron a sellar herméticamente las placas con película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con hoja de aluminio. La incubación tuvo lugar durante 2 h más con suave agitación a temperatura ambiente. Se midieron las placas a continuación en un lector EnVision (Perkin Elmer) con el programa AlfaScreen. Se midió cada punto de los datos por triplicado (dilución de compuesto).
- 60

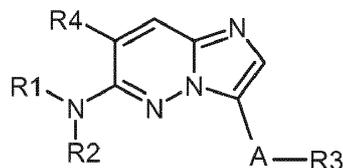
Se determinaron los valores IC50 por medio de un ajuste de parámetro 4.

Para las personas especializadas en la técnica será evidente que es posible realizar otros ensayos de quinasa MKNK-1 análogos utilizando los reactivos apropiados.

5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más MKNK-1 quinasas y por lo tanto son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolado, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular aquellas en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, más en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolado, las respuestas inmunes celulares inapropiadas, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y 10 síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, 15 tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos

REIVINDICACIONES

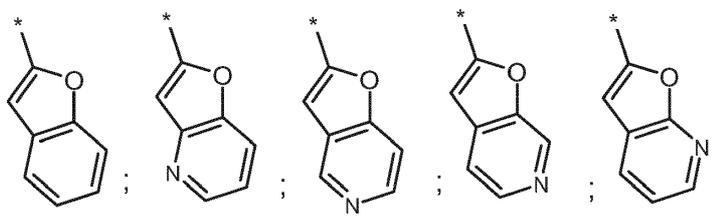
1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

5 A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

10 R1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R2 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente una o más veces con un sustituyente seleccionado entre:

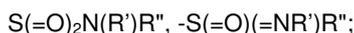
- Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

25 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -SH, alquilo C₁-C₆-S, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'',



R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

10

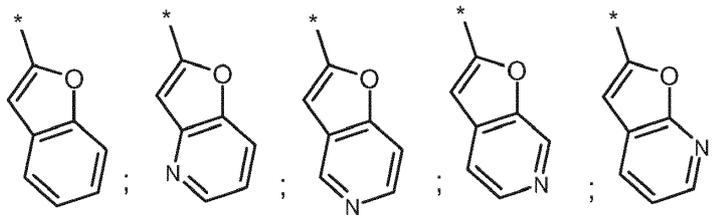
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

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

A representa un grupo seleccionado entre:



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

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

25

30

R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

35 - Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -

45

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

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

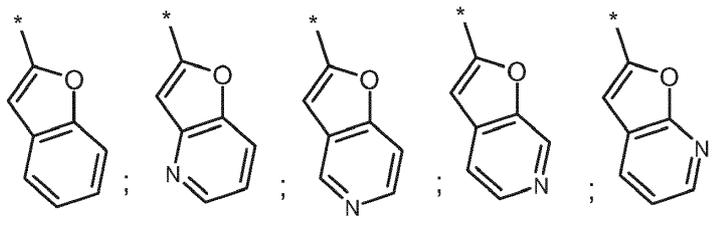
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

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

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

25 estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'';

35 R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

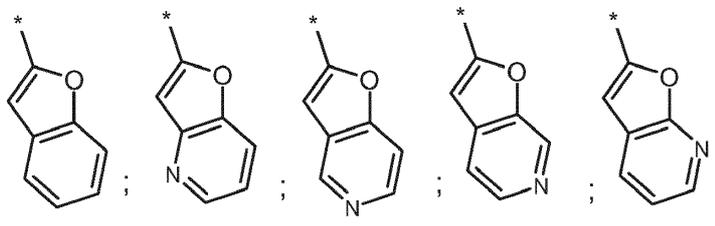
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆;

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

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

A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, en el que alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₁₀ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- Hal, o un grupo -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆;

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

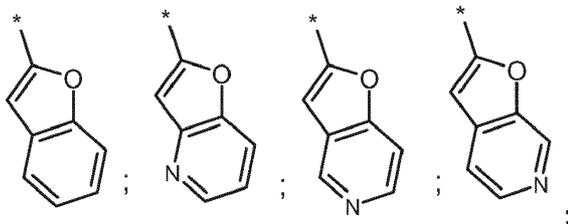
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C₁-C₆, C₁-C₆-haloalquilo;

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

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

5 A representa un grupo seleccionado entre:



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

y

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

R₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, estando sustituido dicho grupo con uno o más grupos -OH y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre:

15 un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes R, heteroarilo, -N(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆, -S(=O)(=NR')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀;

R₃ representa un sustituyente seleccionado entre:

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

R₄ representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o arilo;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, alcoxi C₁-C₆;

R' y R" representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;

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

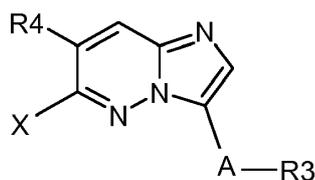
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](etil)amino]etanol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](propil)amino]etanol;
 3-[(1R)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-hidroxi]etil]fenol;
 4-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](butil)amino]butan-1-ol;
 3-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propano-1,2-diol;
 3-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-1-ol;
 3-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-fenilpropan-1-ol;
 35 1-(2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]etil)ciclopentanol;
 3-[(1R)-1-hidroxi-2-[[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]etil]fenol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-(piridin-3-il)etanol;
 (-)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 40 (+)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 1-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-2-ol;
 1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-2-ol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](ciclopropil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](metil)amino]propan-1-ol;
 45 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il](ciclopropil)amino]-1-(4-fluorofenil)etanol;

- 5 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]propan-1-ol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](isobutil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](isopropil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(furo[2,3-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol;
 y 2-[[3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il](metil)amino]-1-feniletanol,

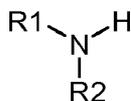
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



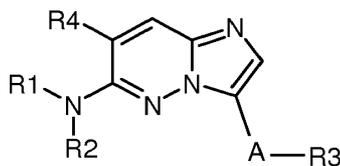
(V)

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



(III),

- 20 en la que R1 y R2 son como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, dando en virtud de ello un compuesto de fórmula general (I):



(I)

- 25 en la que A, R1, R2, R3 y R4 son como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

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

10. Una combinación farmacéutica que comprende:

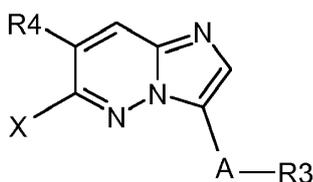
- uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
- uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes anti-cáncer quimioterapéuticos.

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

10 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad es una enfermedad asociada a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la ruta de MKNK-1, más en particular, en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y

15 síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

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



(V)

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

30 14. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad asociada a un crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiadas están mediadas por la ruta MKNK-1, más en particular, en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolado de células, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido, y/o metástasis de los mismos, por

35 ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo carcinomas pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.