

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 319**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (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: **05.09.2012 PCT/EP2012/067264**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2012 E 12761564 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2758401**

54 Título: **Imidazopiridazinas sustituidas con amino**

30 Prioridad:

**06.09.2011 EP 11180129**

**23.09.2011 EP 11182440**

**09.08.2012 EP 12179902**

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

**19.10.2017**

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**EIS, KNUT;  
PÜHLER, FLORIAN;  
ZORN, LUDWIG;  
SCHOLZ, ARNE;  
LIENAU, PHILIP;  
GNOTH, MARK, JEAN;  
BÖMER, ULF;  
GÜNTHER, JUDITH y  
HITCHCOCK, MARION**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 638 319 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

Imidazopiridazinas sustituidas con amino

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridazinas sustituidas con amino de fórmula general (I) como se describen y se definen en el presente documentos, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas 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, en particular de un trastorno hiperproliferativo y/o de la angiogénesis, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

La presente invención se refieren a compuestos químicos que pueden inhibir la cinasa MKNK1 (también conocida como la Cinasa que Interactúa con la Cinasa MAP, Mnk1) y la cinasa MKNK2 (también conocida como la Cinasa que Interactúa con la Cinasa MAP, Mnk2). Las cinasas MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (Símbolos de los genes: MKNK1 y MKNK2) mediante corte y empalme alternativo. Las formas b carecen del dominio de unión a la cinasa MAP en el extremo C. Los dominios catalíticos de MKNK1 y MKNK2 son muy similares y contienen un motivo DFD (Asp-Phe-Asp) único en el subdominio VII, que por lo general es DFG (Asp-Phe-Gly) en otras proteína-cinasas y se ha sugerido que altera la unión al ATP [Jauch y col., *Structure*, 13, 1559-1568, 2005 y Jauch y col., *EMBO J.*, 25, 4020-4032, 2006]. La cinasa MKNK1a se une a las cinasas ERK y MAP p38 y es activada por ellas, pero no por JNK1. La cinasa MKNK2a solamente se une a la cinasa ERK y solo es activada por ella. La cinasa MKNK1b tiene una actividad reducida en todas las condiciones y la cinasa MKNK2b tiene una actividad basal independiente de las cinasas ERK o MAP p38 [Buxade, M. y col., *Frontiers in Bioscience* 53595374, 1 de Mayo de 2008].

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

eIF4E es un oncogen que se encuentra amplificado en numerosos cánceres y que es fosforilado de manera exclusiva por las proteínas MKNK, como se ha demostrado mediante estudios en ratones KO (nulgénicos) [Konicek y col., *Cell Cycle*, 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda y col., *Mol. Cell Biol.*, 24, 6539-6549, 2004]. eIF4E tiene una función fundamental, ya que posibilita la traducción del ARNm celular. eIF4E se une al capuchón (cap) de 7-metilguanosina en el extremo 5' del ARNm celular y lo entrega al ribosoma como parte del complejo eIF4E, que también contiene eIF4G y eIF4A. Aunque todos los ARNm protegidos con capuchón requieren eIF4E para su traducción, un agregado de ARNm es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada del eIF4E para su traducción. Éstos denominados "ARNm débiles", por lo general se traducen menos eficientemente debido a su región UTR 5' larga y compleja y codifican proteínas que desempeñan funciones importantes en todos los aspectos de la malignidad incluyendo VEGF, FGF-2, c-Myc, la ciclina D1, la survivina, BCL-2, MCL-1, MMP-9 y la heparanasa, etc. La expresión y la función de eIF4E están elevadas en múltiples cánceres humanos y se relacionan de forma directa con el progreso de la enfermedad [Konicek y col., *Cell Cycle*, 7:16, 2466-2471, 2008].

MKNK1 y MKNK2 son las únicas cinasas que se sabe que fosforilan eIF4E en Ser209. Las velocidades de traducción globales no se ven afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha señalado que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación de los polisomas (es decir, múltiples ribosomas en un solo ARNm), lo que finalmente posibilita una traducción más eficiente de los "ARNm débiles" [Buxade, M. y col., *Frontiers in Bioscience*, 5359-5374, 1 de Mayo de 2008]. Como alternativa, la fosforilación de eIF4E por las proteínas MKNK podría facilitar la liberación del extremo 5' de eIF4E de manera que el complejo 48S pueda moverse a lo largo del "ARNm débil" para localizar el codón de inicio [Blagden, S. P. y Willis, A. E., *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 8(5):280-91, 2011]. En consecuencia, un aumento en la fosforilación de eIF4E predice un mal pronóstico en pacientes que padecen cáncer de pulmón no microcítico [Yoshizawa y col., *Clin. Cancer. Res.*, 16(1):240-8, 2010]. Datos adicionales apuntan a un papel funcional de MKNK1 en la carcinogénesis, ya que la sobreexpresión de MKNK1 constitutivamente activa en fibroblastos de embriones de ratón, pero no la de una cinasa MKNK1 inactiva, acelera la formación de tumores [Chrestensen, C. A. y col., *Genes Cells*, 12, 1133-1140, 2007]. Además, el aumento en la fosforilación y la actividad de las proteínas MKNK se correlaciona con la sobreexpresión de HER2 en el cáncer de mama [Chrestensen, C. A. y col., *J. Biol. Chem.*, 282, 4243-4252, 2007]. La MKNK1 constitutivamente activa, pero no la cinasa MKNK1 inactiva, aceleró el crecimiento tumoral en un modelo que utiliza células madre hematopoyéticas *Eu-Myc* transgénicas para producir tumores en ratones. Se obtuvieron resultados comparables cuando se analizó un eIF4E que llevaba una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. En contraste, una forma no fosforilada de eIF4E atenuó el crecimiento tumoral [Wendel, H. G. y col., *Genes Dev.*, 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor selectivo de MKNK que bloquea la fosforilación de eIF4E induce la apoptosis y suprime la proliferación y el crecimiento de células cancerosas en agar blando in vitro. Este inhibidor también suprime el sobrecrecimiento de metástasis pulmonares del melanoma experimental B16 y el crecimiento de los tumores de xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116, sin afectar al peso corporal [Konicek y col., *Cancer Res.*, 71(5):1849-57, 2011]. En resumen, la fosforilación de eIF4E por parte de las proteínas MKNK podría ser útil para promover la

proliferación y la supervivencia de las células y sería crítica para una transformación maligna. La inhibición de la actividad de MKNK podría proporcionar un enfoque terapéutico apropiado para combatir el cáncer.

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

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

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

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

El documento WO 2008/025822 A1 (de Cellzome (RU), Ltd.) se refiere a derivados de diazodiazina como inhibidores de cinasas. En particular, el documento WO 2008/025822 A1 se refiere, entre otros compuestos, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas como inhibidores de cinasas, en particular como inhibidores de la cinasa inducible de los linfocitos T (abreviada "Itk").

20 El documento WO 2008/030579 A2 (de Biogen Idec MA, Inc.) se refiere a moduladores de la cinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IL-1) (abreviada IRAK). En particular, el documento WO 2008/030579 A2 se refiere, entre otros compuestos, a imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

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

25 El documento WO 2009/060197 A1 (del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)) se refiere a imidazopiridazinas como inhibidores de las proteína-cinasas, en particular como inhibidores de las cinasas de la familia PIM.

El documento US 4408047 (de Merck & Co., Inc.) se refiere, entre otros compuestos, a imidazopiridazinas que comprenden un sustituyente 3-amino-2-OR-propoxi que presentan actividad de bloqueo beta-adrenérgico.

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

35 El documento WO 2008/052734 A1 (de 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 tratar enfermedades mediadas por los receptores ALK-5 y/o ALK-4 y también son útiles para tratar enfermedades mediadas por el receptor PI3K, por el receptor JAK-2 o por el receptor TRK.

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

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

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

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

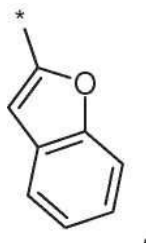
En *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 6618-6628, hay un artículo titulado "*Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach*" y desvela, entre otras, en la tabla 1, algunas imidazo[1,2-*b*]piridazinas como compuestos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

50 En *Cancer. Res.*, del 1 de Marzo de 2011, 71, 1849-1857 hay un artículo titulado "*Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E fosforilation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases*" y desvela, entre otras cosas, que el agente antifúngico conocido cercosporamida es un inhibidor

de MKNK1.

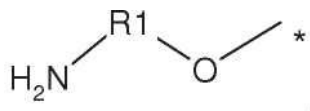
Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de imidazopiridazinas sustituidas con amino específicos de fórmula general (I) de la presente invención como se definen en el presente documento, es decir un resto de imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, que lleva:

- 5 - en su posición 3 un grupo benzo[*b*]furilo de estructura:



en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo benzo[*b*]furilo al resto de la molécula, es decir, la posición 2 del grupo benzo[*b*]furilo mostrado;

- en su posición 6, un grupo de estructura:



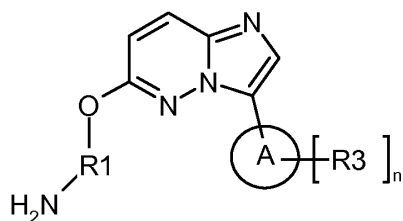
10 en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula y en la que R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento; o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, los un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos, como se describen y se definen en el presente documento y como se denominarán en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de la presente invención" o su actividad farmacológica.

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

20 En particular, sorprendentemente se ha descubierto que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 y por tanto pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada o de enfermedades acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la cinasa MKNK-1, tal como, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, lo que incluye los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de los mismos.

### Descripción de la invención

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



(I)

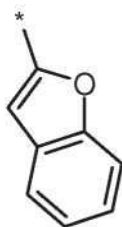
35 en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con un grupo R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con un sustituyente R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';



- 15 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

- 25 R representa un sustituyente seleccionado entre:

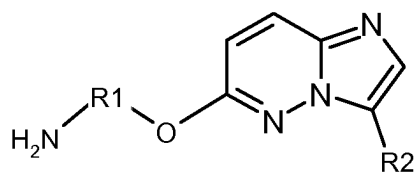
- 30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

- 35 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

- 40 De acuerdo con una realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



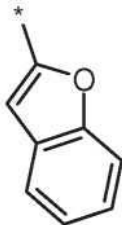
(Ia)

en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

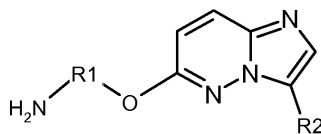
un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

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



(Ib)

en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que:

- está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

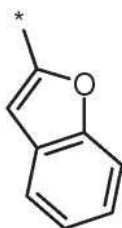
- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

5 y que:

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

10

R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

15 que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

20

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

25

30

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

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

La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" ha de entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De acuerdo con una realización, la expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" ha de entenderse que significa un átomo de flúor. De acuerdo con una realización, la expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" ha de entenderse que significa un átomo de cloro.

40

La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado 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-

45

etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), 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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

La expresión "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal, saturado, monovalente que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo. En particular, dicho grupo tiene 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono ("alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal"), por ejemplo un grupo etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo. De forma alternativa, dicho grupo tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> lineal"), por ejemplo un grupo etilo, n-propilo o n-butilo. Como alternativa, dicho grupo tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> lineal"), por ejemplo un grupo etilo o n-propilo.

La expresión "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado ramificado, saturado, monovalente que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 3, 4 o 5 átomos de carbono ("alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado"), por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo. En particular, dicho grupo tiene 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> ramificado"), por ejemplo un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más en particular 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>3</sub> ramificado"), por ejemplo un grupo iso-propilo.

La expresión "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en la que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente y en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo un átomo de halógeno independientemente de otro. De acuerdo con una realización, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. De acuerdo con una realización, dicho átomo de halógeno es Cl. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CCl<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en la que la expresión "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, ciclo-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, ciclo-butoxi pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi o un isómero del mismo.

La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en la que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en la que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente o un isómero del mismo.

La expresión "halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en la que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más enlaces dobles y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contiene más que un enlace doble, entonces dichos enlaces dobles pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo,



(E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (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 metil-hexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

La expresión "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado 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 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En particular, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> es por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo o un anillo hidrocarbonado bicíclico, por ejemplo un anillo perhidropentalenileno o decalina. En particular, dicho grupo tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"), por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. En particular, dicho grupo tiene 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>"), por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

La expresión "cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno.

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 que se han mencionado (un "heterocicloalquilo de entre 3 y 6 miembros"), más en particular dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros").

En particular, sin quedar ligado a limitación alguna, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzocondensado.

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

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, por ejemplo puede contener uno o más enlaces dobles, tal como, sin quedar ligado a limitación alguna, 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 benzocondensado, tal como, sin quedar ligado a limitación alguna, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

5 La expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 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.

15 El término "arilo" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>"), en particular un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>"), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo o un anillo con 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>13</sub>"), por ejemplo un grupo fluorenilo o un anillo con 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C<sub>14</sub>"), por ejemplo un grupo antranilo.

20 El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 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 tal como oxígeno, nitrógeno o azufre y además en cada caso 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 benzoderivados de los mismos, tal como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.* y benzoderivados de los mismos, tal como quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, *etc.* y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepinilo, *etc.*

25 En general y a menos que se menciones lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. De este modo, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término 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.

30 La expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa un grupo hidrocarbonado con un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además ha de entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más en particular C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" aun más en particular C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

35 De forma similar, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal", "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", ha de entenderse que significa un grupo hidrocarbonado con un número finito de de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Adicionalmente ha de entenderse que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" ha de interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; en particular C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

40 Además, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", ha de entenderse que significa un grupo hidrocarbonado con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además ha de entenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" ha de interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; en particular C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

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

La expresión "opcionalmente sustituido" hace referencia a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o los restos especificados.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces", en particular una, dos, tres o cuatro veces, más en particular una, dos o tres veces, más en particular una o dos veces".

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

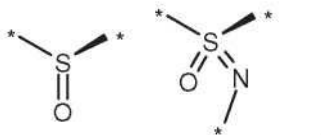
10 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como uno en el que al menos un átomo se ha reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que por lo general o predominantemente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen los isótopos del hidrógeno, del carbono, del nitrógeno, del oxígeno, del fósforo, del azufre, del flúor, del cloro, del bromo y del yodo, tales como el  $^2\text{H}$  (el deuterio), el  $^3\text{H}$  (el tritio), el  $^{13}\text{C}$ , el  $^{14}\text{C}$ , el  $^{15}\text{N}$ , el  $^{17}\text{O}$ , el  $^{18}\text{O}$ , el  $^{32}\text{P}$ , el  $^{33}\text{P}$ , el  $^{33}\text{S}$ , el  $^{34}\text{S}$ , el  $^{35}\text{S}$ , el  $^{36}\text{S}$ , el  $^{18}\text{F}$ , el  $^{36}\text{Cl}$ , el  $^{82}\text{Br}$ , el  $^{123}\text{I}$ , el  $^{124}\text{I}$ , el  $^{129}\text{I}$  y el  $^{131}\text{I}$ . Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como el  $^3\text{H}$  o el  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Desde el punto de vista de la facilidad de preparación y de la detectabilidad, se prefieren en particular los isótopos tritados y de carbono 14, es decir  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ . Adicionalmente, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o un menor requerimiento de dosificación y, por tanto, estos isótopos pueden preferirse en algunas circunstancias. En general, pueden elaborarse variaciones isotópicas de un compuesto de la invención mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tal como mediante procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen en los ejemplos en lo sucesivo en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

25 Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

30 Un "compuesto estable" o una "estructura estable" significan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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



por ejemplo, en la que \* indica átomos a los que puede estar unido el resto de la molécula.

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

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

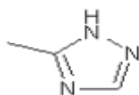
50 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de los ácidos apropiados el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus

5 diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Análogamente pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

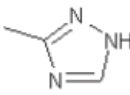
10 Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros unos de otros se hace referencia a la Sección E de las Reglas IUPAC (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

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

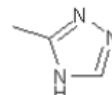
20 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H o incluso una mezcla en cualquier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



Tautómero 1H



Tautómero 2H



Tautómero 4H.

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

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un átomo de nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos dichos N-óxidos posibles.

30 La presente invención también se refiere a las formas útiles de los compuestos como se desvelan en el presente documento, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, los profármacos y las sales, en particular las sales y los coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

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

40 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, en forma de una base libre o en forma de un ácido libre, o como un zwitterion o puede existir en forma de una sal. Dichas sales pueden ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable utilizada habitualmente en farmacia.

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

45 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básico para formar una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico o con un ácido orgánico, tal como los ácidos fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico,

heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, 5 adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Adicionalmente, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etilglucamina, lisina, dicitlohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroximetil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo y butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de un número de procedimientos conocidos. Como alternativa, se preparan sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de procedimientos conocidos.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster que puede hidrolizarse *in vivo*" se entiende que significa un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o el alcohol parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcóximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanoíloximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, pivaloíloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcoxi-carbonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloetilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloetilo, por ejemplo, 1-metoxicarboniloetilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *en vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ásteres de fosfato y éteres de aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *en vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo parental. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para proporcionar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para proporcionar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

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

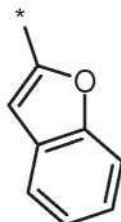
De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente, en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con un grupo R, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';



representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

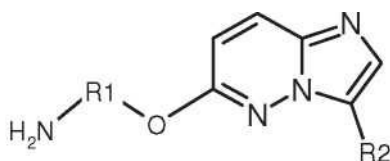
10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

De acuerdo con una variante de la segunda realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):

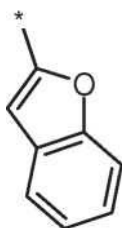


(Ia)

25 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R<sub>3</sub>;

5 R<sub>3</sub> representa un sustituyente seleccionado entre:

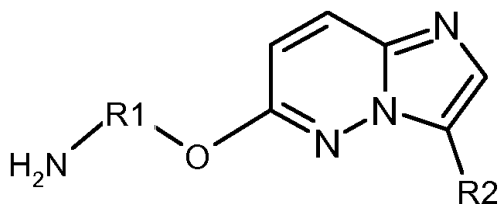
un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

De acuerdo con una variante de la segunda realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que:

15 - está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

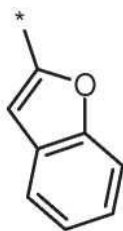
- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

y que:

20 - está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R') S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

25

R<sub>2</sub> representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3;

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

15 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

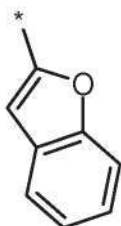
20 De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente, en la que:

25 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquil C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> lineal- que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';



35 representa un grupo:





en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -  
 C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -  
 N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -  
 10 N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -  
 N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -  
 OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -  
 S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

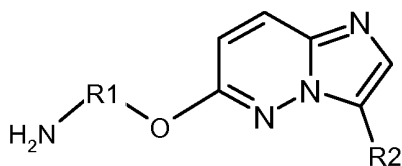
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

De acuerdo con una variante de la tercera realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



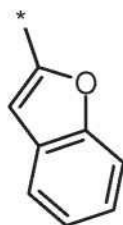
(Ia)

20

R1 representa un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo lineal, un C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo ramificado o un C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -  
 N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -  
 N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -  
 OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 representa un grupo:



30

en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3;

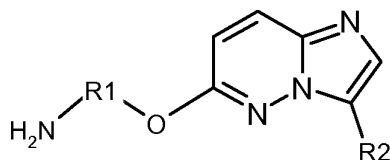
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

5 De acuerdo con una variante de la tercera realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que:

- está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

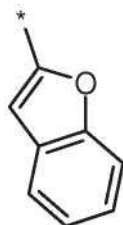
- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

10 - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

y

15 - está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

R2 representa un grupo:



20 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

35 R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

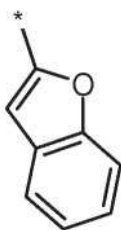
De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente, en la que:

5 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

10 un grupo -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R o un heteroarilo;



representa un grupo:



15 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

25

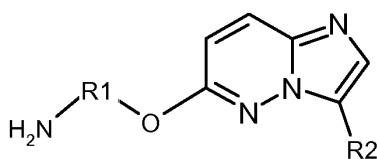
R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

De acuerdo con una variante de la cuarta realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):

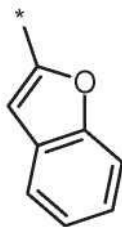


(Ia)

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo;

5 R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R<sub>3</sub>;

10 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

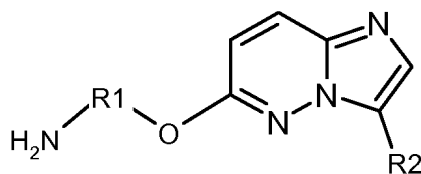
un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

De acuerdo con una variante de la cuarta realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

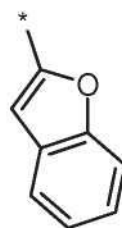
R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que:

20 - está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un grupo:



25 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un

sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil -S -, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

10

R' y R'' representan, independientemente entre sí, un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15

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

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

20

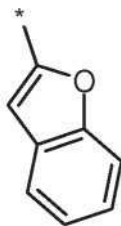
R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo -NH<sub>2</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R o un grupo heteroarilo;

25



representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

30

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

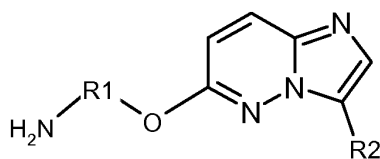
un átomo de halógeno;

n representa un número entero 0 o 1;

35

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

De acuerdo con una variante de la quinta realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):

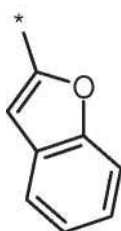


(Ia)

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

5 un grupo arilo;

R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

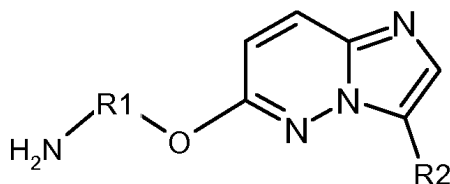
que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3;

10 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

15 De acuerdo con una variante de la quinta realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

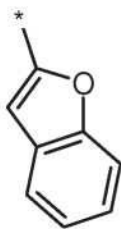
R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que:

- está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

20 - heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y  
que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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

10 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

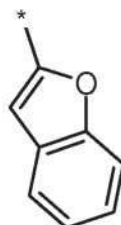
R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente  
15 seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH,  
20 -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

25 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:



representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

30 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

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

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

15 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

20 R representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

30 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

35 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, heteroarilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

45 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

50 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que



está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

5 un grupo -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R o un heteroarilo.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

10 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo -NH<sub>2</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R o un grupo heteroarilo.

15 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

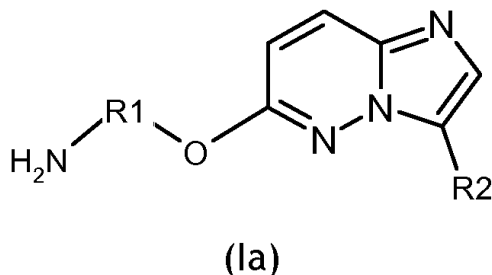
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que:

n representa un número entero 0 o 1.

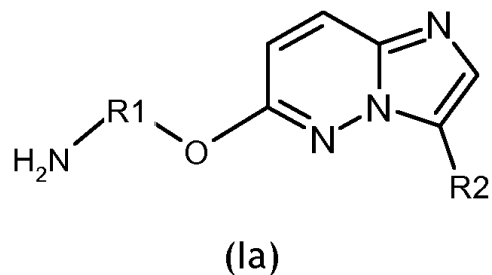
En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia):



25 en la que:

30 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia):



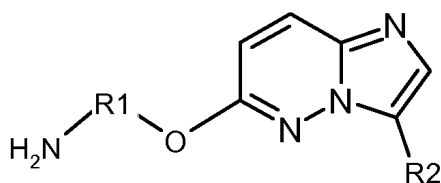
35

en la que:

R1 representa un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

- 10 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia):



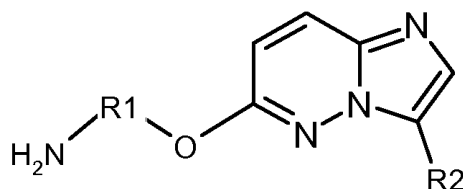
(Ia)

en la que:

R1 representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

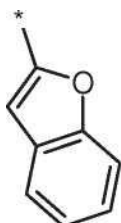
- 20 En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que:

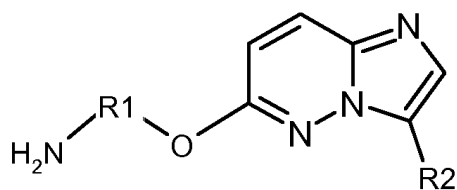
R2 representa un grupo:



- 25 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que:

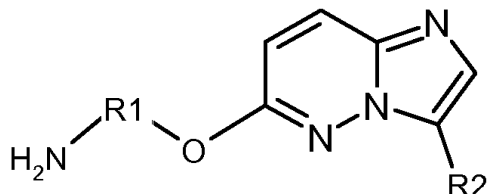
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



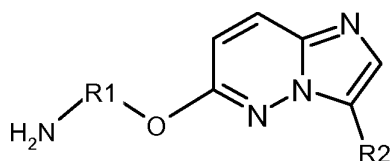
(Ia)

en la que:

- 15 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia):



(Ia)

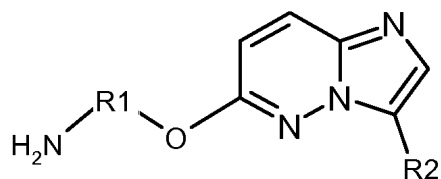
- 20 en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- 25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada

anteriormente o de fórmula general (Ia):



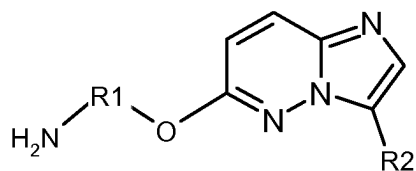
(Ia)

en la que:

5 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo arilo.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia):



(Ia)

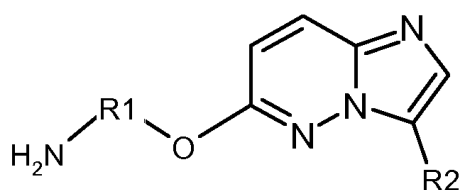
10

en la que:

R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

15 un grupo arilo.

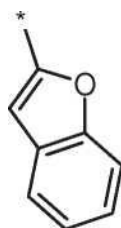
En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



(Ia)

en la que:

R2 representa un grupo:

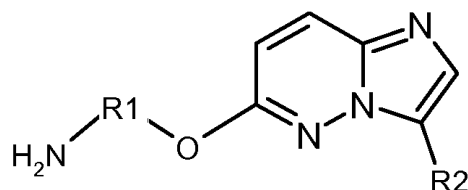


20

en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

que está opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente R3.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ia):



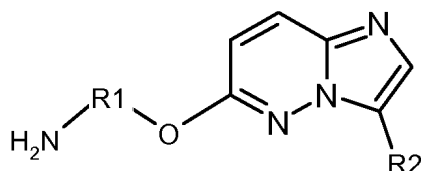
(Ia)

en la que:

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

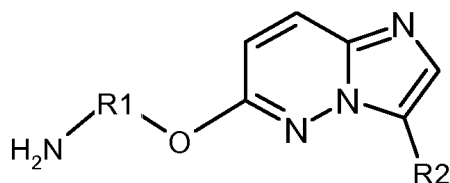
En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I) mencionada anteriormente o de fórmula general (Ia) :



(Ia)

10 de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ib):



(Ia)

en la que:

15 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que:

- está sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

- arilo, que está sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

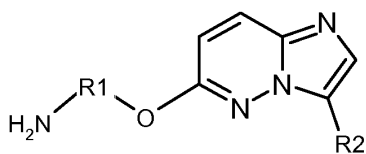
- heteroarilo, que está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

20 y que:

- está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''.

25

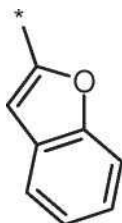
En una realización adicional, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (Ib):



(Ib)

en la que:

R2 representa un grupo:



5 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

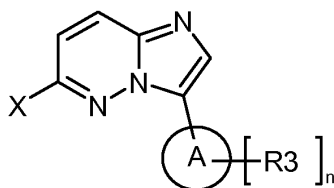
que está opcionalmente sustituido, una, dos, tres, cuatro o cinco veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R3.

Debe comprenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente.

10 Aun más en particular, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, a continuación.

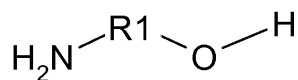
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye procedimientos de preparación de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas como se describen en la Sección Experimental del presente documento.

15 De acuerdo con una realización, la presente invención incluye un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (V):



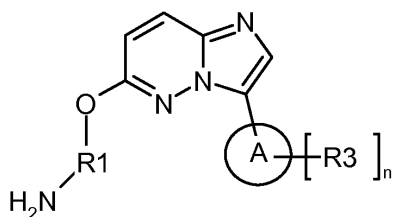
(V)

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



(III),

25 en la que R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), mencionada anteriormente, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):

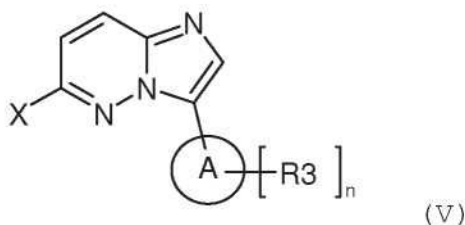


(I)

en la que A, R1, R3 y n se definen para el compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención incluye compuesto intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I) o de fórmula general (Ia), en particular en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención incluye

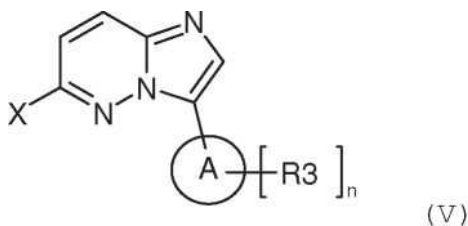
- compuestos de fórmula general (V):



(V)

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

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



(V)

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

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

La siguiente tabla enumera las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de ejemplos.

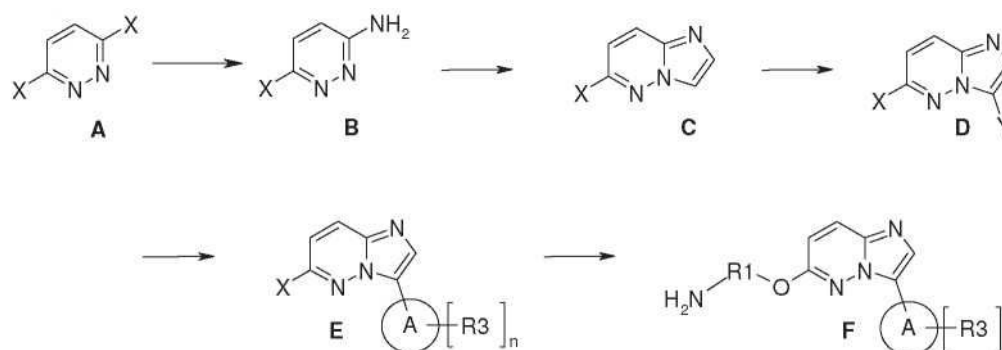
| Abreviatura         | Significado                                     |
|---------------------|---|
| BINAP               | (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno |
| DMF                 | N,N-dimetilformamida                            |
| DMSO                | dimetilsulfóxido                                |
| THF                 | tetrahidrofurano                                |
| NaO <sup>t</sup> Bu | Terc-butanolato de sodio                        |
| h                   | Hora  |

|                |   |
|----------------|---|
| min            | minutos                                   |
| ta             | temperatura ambiente                      |
| RMN            | resonancia magnética nuclear              |
| EM             | Espectroscopía de masa                    |
| T <sub>R</sub> | tiempo de retención                       |
| NMP            | N-Metilpirrolidinona                      |
| HPLC, CL       | cromatografía líquida de alto rendimiento |

### Síntesis de los compuestos (visión de conjunto)

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se describe en la siguiente sección. El Esquema 1 y los procedimientos que se describen a continuación ilustran vías de síntesis para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Para el experto en la materia resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 de diversas maneras. Por tanto no se pretende que las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 sean limitantes. Además, puede conseguirse la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R1 y R2 antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por un experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de un grupo funcional que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por un experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible realizar dos o más etapas sucesivas sin un procesamiento intermedio, por ejemplo, en una reacción en una sola etapa, como es bien conocido un experto en la materia.

Esquema 1:



En el que R1, R3, A y n son como se han definido para el compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente y X e Y representan un grupo saliente, que puede ser un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de yodo o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo.

En la primera etapa, un compuesto de fórmula **A**, es decir, una dicloropiridazina que lleva sustituyentes X apropiados, puede hacerse reaccionar con amoníaco a una temperatura y una presión elevadas para proporcionar un compuesto de fórmula general **B** [en analogía con el documento WO 200733080]. En la segunda etapa, el compuesto de fórmula general **B** se hace reaccionar, por ejemplo, con un diacetal de cloro-acetaldehído o de bromo-acetaldehído para proporcionar el sistema de anillos bicíclico **C** [en analogía con el documento DE 102006029447]. La activación de la posición 3 del sistema de anillos bicíclico para proporcionar un compuesto de fórmula general **D**, puede conseguirse, por ejemplo, mediante bromación o yodación de un compuesto de fórmula general **C**, mediante el uso de N-bromo-succinimida o de N-yodo-succinimida, respectivamente.

En la cuarta etapa, puede conseguirse la introducción de un resto A-[R3]<sub>n</sub> usando una reacción de unión transversal catalizada de manera adecuada empleando, por ejemplo, ácidos o estannatos borónicos, lo que da como resultado compuesto de fórmula general **E**.

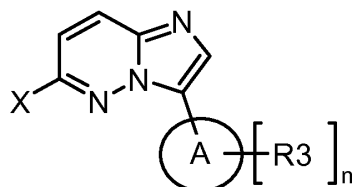
Los compuestos de fórmula general E sirven como intermedios centrales en la introducción de diversas cadenas laterales que contienen funciones alcohol, lo que da como resultado éteres de imidazopiridazino de fórmula general F. La introducción de las cadenas laterales pueden conseguirse, por ejemplo, empleando bases tales como el hidruro de sodio. Dependiendo de la naturaleza de la cadena lateral, puede ser necesario realizar estas reacciones a



temperaturas elevadas. También puede ser necesario introducir cadenas laterales que comprendan grupos protectores adecuados para los grupos funcionales que puedan alterar la reacción deseada.

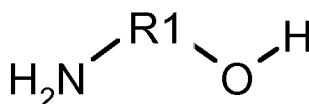
La cuarta y la quinta etapa de la secuencia descrita anteriormente también pueden interconvertirse.

- 5 De acuerdo con una realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (V)



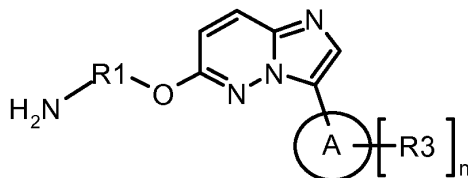
(V)

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



(III),

en la que R1 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I)



(I)

- 15 en la que R1, R3, A y n son como se han definido anteriormente.

### **Parte general**

Los nombres químicos se generaron usando ACD/Name Batch, versión 12.01.

### **Procedimientos de HPLC:**

20 **Procedimiento 1:**

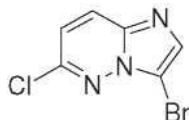
Instrumento: Waters Acquity UPCLEM ZQ4000; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7  $\mu\text{m}$  y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % en volumen de ácido fórmico, gradiente: 0-1,6 minutos: 1-99 % de B, 1,6-2,0 min: 99 % de B; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60  $^{\circ}\text{C}$ ; volumen inyectado: 2  $\mu\text{l}$ ; barrido DDS: 210-400 nm; ELSD.

25 **Procedimiento 2**

Instrumento: Waters Acquity UPCLEM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7  $\mu\text{m}$  y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico (95 %), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 minutos: 1-99 % de B, 1,6-2,0 minutos: 99 % de B; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60  $^{\circ}\text{C}$ ; volumen inyectado: 2  $\mu\text{l}$ ; barrido DDS: 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 3**

Instrumento: Waters Acquity UPCLEM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7  $\mu\text{m}$  y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico (95 %), eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % en volumen de ácido fórmico (95 %), gradiente: 0-1,6 minutos: 1-99 % de B, 1,6-2,0 minutos: 99 % de B; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60  $^{\circ}\text{C}$ ; volumen inyectado: 2  $\mu\text{l}$ ; barrido DDS: 210-400 nm; ELSD

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

10 Se sintetizó 3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina como se describe por ejemplo en el documento WO 2007/147646 o el documento DE 10 2006 029447, por ejemplo, como se indica a continuación:

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



15 Se calentaron 5,0 g (38,6 mmol) de 3-amino-6-cloropiridazina junto con 4,7 ml (40 mmol) de cloroacetaldehído (concentración del 55 % en agua) en 15 ml de *n*-butanol a 120  $^{\circ}\text{C}$  durante un período de 5 días. Después de que se completara la reacción, a la mezcla de la reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. En la purificación final mediante cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,17 g (70 %) del producto deseado en forma de un sólido amorfo de color blanco.

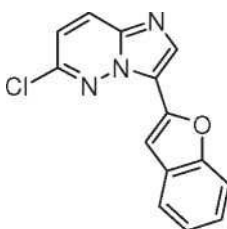
20  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , almacenado en tamices moleculares):  $\delta$  [ppm]= 7,06 (1H); 7,79 (1H); 7,92, (1H); 7,96 (1H) ppm.

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



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

30  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , almacenado en tamices moleculares):  $\delta$  [ppm]= 7,12 (1H); 7,79 (1H); 7,90, (1H) ppm.

**Intermedio 2****35 3-(1-Benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina**

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

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

10 RMN<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,23 - 7,40 (2H), 7,51 (1H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,77 (1H), 8,33 - 8,40 (2H).  
CLEM (Procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 1,35 min; EM (IENpos) m/z = 270 [M+H]<sup>+</sup>.

### 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 forma análoga al intermedio 2 partiendo de 1,68 g (7,22 mmol) del intermedio 1 para proporcionar un 43 % de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,96 (3H), 6,85-6,91 (1H), 7,25-7,38 (2H), 7,52-7,59 (2H), 8,37-8,43 (2H).  
CLEM (Procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 1,31 min; EM (IENpos) m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 4

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



20 Se preparó 6-cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio 2 partiendo de 1,74 g (7,5 mmol) del intermedio 1 para proporcionar un 45 % de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,81 (3H), 6,91-6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,50-7,60 (3H), 8,35-8,42 (2H).  
CLEM (Procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 1,29 min; EM (IENpos) m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

### 25 Intermedio 5

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



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

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,84 (3H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,51 (1H), 7,55 (1H), 7,66 (1H), 8,31 (1H),

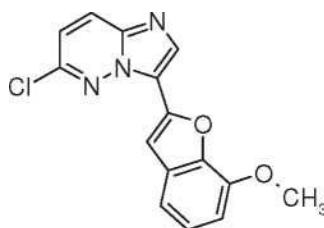
8,38 (1H).

CLEM (Procedimiento 1):  $T_R = 1,30$  min; EM (IENpos)  $m/z = 300$   $[M+H]^+$ .**Intermedio 6****6-Cloro-3-(3-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

5

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

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  [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).

10 CLEM (Procedimiento 1):  $T_R = 1,30$  min; EM (IENpos)  $m/z = 300$   $[M+H]^+$ .**Intermedio 7****6-Cloro-3-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**15

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

20

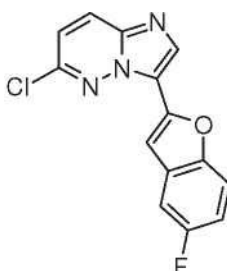
Se añadió metanol cuidadosamente y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,3 g de producto en bruto del 2-estannilbenzofurano correspondiente, que se usó sin purificación adicional.

25

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

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 3,99 (3H), 7,02 (1H), 7,23 (1H), 7,35 (1H), 7,55 (1H), 7,62 (1H), 8,37-8,43 (6H).

CLEM (Procedimiento 1):  $T_R = 1,29$  min; EM (IENpos)  $m/z = 300$   $[M+H]^+$ .

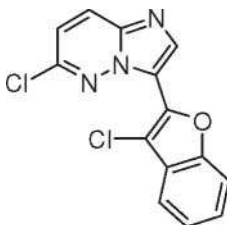
**Intermedio 10**30 **6-Cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina**

Se preparó 6-cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio 7 partiendo

de 513 mg (2,21 mmol) del intermedio **1** para proporcionar un material sólido.  
 CLEM (Procedimiento 2):  $T_R = 1,34$  min; EM (IENpos)  $m/z = 288 [M+H]^+$ .

#### Intermedio 11

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

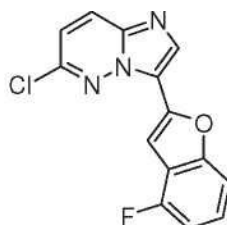


5

Se preparó 6-cloro-3-(3-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio **7** partiendo de 219 mg (0,94 mmol) del intermedio **1** para proporcionar un 62 % de un material sólido.  
 CLEM (Procedimiento 2):  $T_R = 1,38$  min; EM (IENpos)  $m/z = 304 [M+H]^+$ .

#### Intermedio 12

##### 10 6-Cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

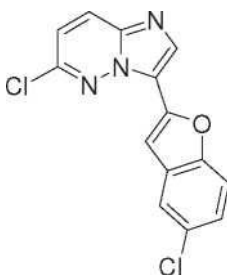


Se preparó 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio **7** partiendo de 921 mg (3,96 mmol) del intermedio **1** para proporcionar 929 mg de un material sólido que se usó como producto en bruto.

15 RMN-1H (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 7,09-7,23 (1H), 7,32 7,45 (1H), 7,55 (3H), 8,41 (2H).  
 CLEM (Procedimiento 3):  $T_R = 1,42$  min; EM (IENpos)  $m/z = 288 [M+H]^+$ .

#### Intermedio 13

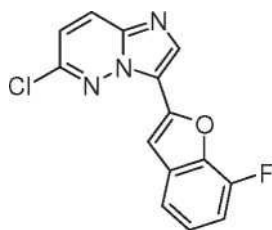
##### 6-Cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



20 Se preparó 6-cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio **7** partiendo de 2,34 g (10,1 mmol) del intermedio **1** para proporcionar 2,73 g de un material sólido que se usó como producto en bruto.  
 CLEM (Procedimiento 3):  $T_R = 1,00$  min; EM (IENpos)  $m/z = 304 [M+H]^+$ .

#### Intermedio 14

##### 25 6-Cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina

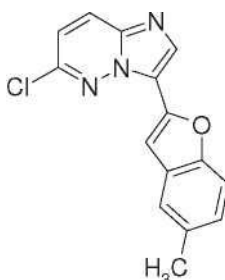


Se preparó 6-cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio **7** partiendo de 1,0 g (4,31 mmol) del intermedio **1** para proporcionar 918 mg de un material sólido que se usó como producto en bruto.

5 CLEM (Procedimiento 3):  $T_R = 1,39$  min; EM (IENpos)  $m/z = 288$   $[M+H]^+$ .

### Intermedio 15

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



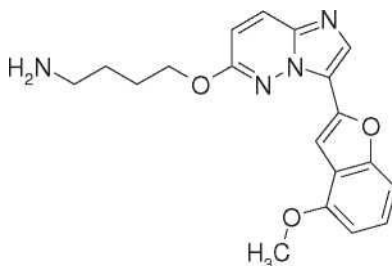
10 Se preparó 6-cloro-3-(5-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio **7** partiendo de 2,7 g (11,6 mmol) del intermedio **1** para proporcionar 2,61 g de un material sólido que se usó como producto en bruto.

CLEM (Procedimiento 2):  $T_R = 1,45$  min; EM (IENpos)  $m/z = 284$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

#### 15 4-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]butan-1-amina



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 14,1 mg (0,352 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 2,7 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 36,4 mg (0,40 mmol) de 4-amino-bután-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 60,0 mg (0,20 mmol) de intermedio **3**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

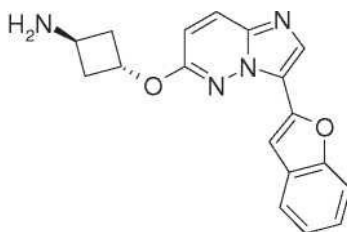
25 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 50 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 1,61-1,76 (2H), 1,81-1,97 (2H), 2,78 (2H), 3,92 (3H), 4,48 (2H), 6,83 (1H), 6,99 (1H), 7,19-7,33 (2H), 7,51 (1H), 8,08-8,19 (2H), 8,41 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R = 0,80$  min; EM (IENpos)  $m/z = 353$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 2

#### 30 *trans*-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 44,5 mg (1,12 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 91,6 mg (0,742 mmol) de *trans*-3-aminociclobutan-1-ol (sal de clorhidrato). Se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,371 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 5 días a 40 °C.

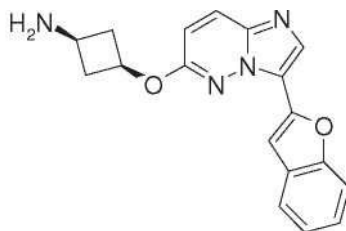
La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 32 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

10  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 2,49-2,57 (2H), 3,72 (2H), 5,53 (1H), 7,01 (1H), 7,31 (2H), 7,58-7,67 (2H), 7,71-7,77 (1H), 8,11-8,19 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,73 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3

#### *cis*-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutan-amina



15 En un baño de hielo, se distribuyeron 18,2 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4,3 ml de THF anhidro. Se añadieron 64,2 mg (0,519 mmol) de *cis*-3-aminociclobutan-1-ol (sal de clorhidrato) lentamente. Se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70 mg (0,260 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

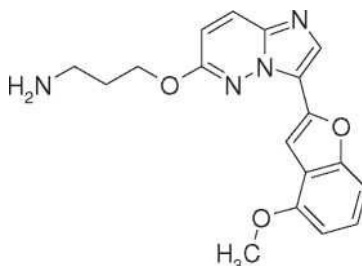
20 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 36 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

25  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1,85 (3H), 1,96 (2H), 2,90 (2H), 3,19-3,32 (1H), 4,99 (1H), 6,99 (1H), 7,30 (2H), 7,56-7,67 (2H), 7,71-7,80 (1H), 8,09-8,21 (1H).  
CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,72 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 4

#### 3-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina



30 En un baño de hielo, se distribuyeron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 1,6 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 35,8 mg (0,467 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermedio **3**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 96 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

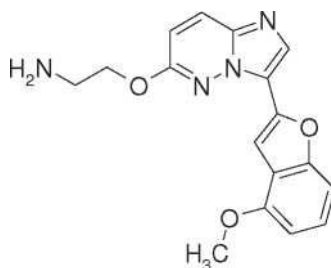
5 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 54 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 2,00-2,14 (2H), 2,92 (2H), 3,92 (3H), 4,55 (2H), 6,83 (1H), 7,02 (1H), 7,19-7,33 (2H), 7,52 (1H), 8,09-8,20 (2H), 8,37 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,74 min; EM (IENpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

10 **2-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]etan-amina**



15 En un baño de hielo, se distribuyeron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,1 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 29,1 mg (0,467 mmol) de 2-amino-etan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermedio **3**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 96 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

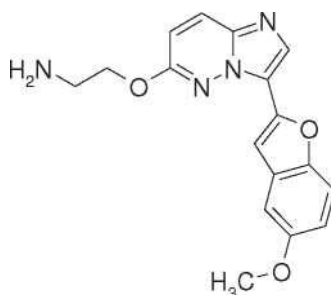
20 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 49 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,15 (2H), 3,91 (3H), 4,50 (2H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,20-7,31 (2H), 7,49 (1H), 8,09-8,20 (2H), 8,29 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,73 min; EM (IENpos) m/z = 325 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 6

25 **2-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]etan-amina**



30 En un baño de hielo, se distribuyeron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,1 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 29,1 mg (0,467 mmol) de 2-amino-etan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermedio **4**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 35 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

35 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 14 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,05 (2H), 3,78 (3H), 4,46 (2H), 6,89 (1H), 7,01 (1H), 7,23 (1H), 7,46-7,59 (2H), 8,08-8,18 (2H).



CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R = 1,02$  min; EM (IENpos)  $m/z = 325 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 7

#### (2S)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 97,4 mg (1,3 mmol) de (S)-2-amino-propan-1-ol. Se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 250 mg (0,927 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

10 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

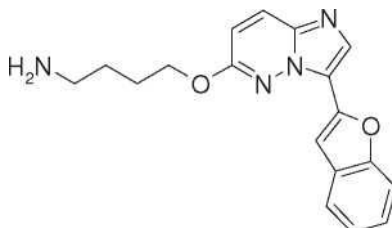
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 77 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

15  $RMN^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 1,21 (3H), 3,38-3,53 (1H), 4,34-4,41 (2H), 7,01 (1H), 7, 22-7, 37 (2H), 7,56-7,65 (2H), 7,68-7,75 (1H), 8,11-8,19 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R = 0,75$  min; EM (IENpos)  $m/z = 309 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 8

#### 4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]butan-1-amina



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 18,3 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,5 ml de THF. Se añadieron lentamente 47,2 mg (0,519 mmol) de 4-amino-butan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,26 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

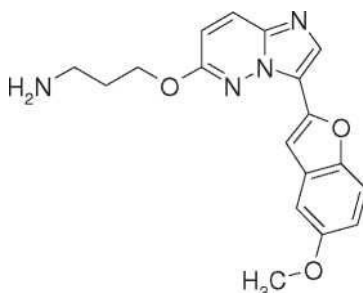
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 73 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

30  $RMN^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 1,66-1,81 (2H), 1,81-1,97 (2H), 2,83 (2H), 4,50 (2H), 6,98 (1H), 7,22-7,38 (2H), 7,57-7,64 (2H), 7,71 (1H), 8,07-8,16 (2H), 8,38 (5H).

CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R = 0,79$  min; EM (IENpos)  $m/z = 323 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 9

#### 3-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 16,4 mg (0,41 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,1 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 35,8 mg (0,467 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,234 mmol) de intermedio **4**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 35 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

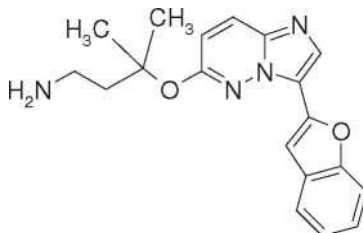
10 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 47 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,99-2,13 (2H), 2,92 (2H), 3,78 (3H), 4,56 (2H), 6,89 (1H), 7,01 (1H), 7,23 (1H), 7,47-7,63 (2H), 8,07-8,19 (2H), 8,39 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 1,08 min; EM (IENpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

15 **3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-3-metilbutan-1-amina**



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 26,1 mg (0,653 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 78,1 mg (0,742 mmol) de 4-amino-2-metilbutan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100,0 mg (0,371 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 96 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

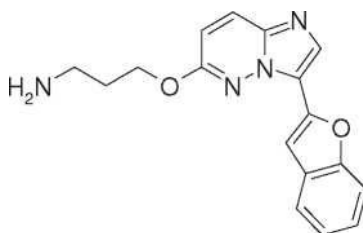
25 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 2 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,20 (6H), 1,72-1,83 (2H), 3,39-3,53 (2H), 6,73 (1H), 7,17-7,34 (3H), 7,54-7,64 (2H), 7,68 (1H), 7,78 (1H), 7,89 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,98 min; EM (IENpos) m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 11

**3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina**



En un baño de hielo, se distribuyeron 18,3 mg (0,457 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 39,8 mg (0,519 mmol) de 3-amino-propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 70,0 mg (0,26 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

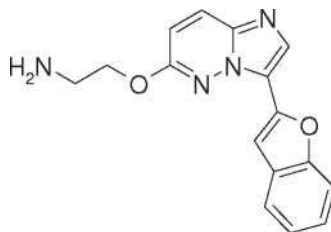
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 54 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2,12 (2H), 2,99 (2H), 4,56 (2H), 7,01 (1H), 7,22-7,38 (2H), 7,56-7,66 (2H), 7,67 7,75 (1H), 8,07-8,18 (2H), 8,36 (1H).

CL-EM (Procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 0,75 min; EM (IENpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina



En un baño de hielo, se distribuyeron 10,4 mg (0,261 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 2 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 18,5 mg (0,297 mmol) de 2-aminoetan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 40,0 mg (0,148 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo/metanol (9:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto (90 mg) se disolvió en diclorometano, se añadió una traza de metanol. La mezcla se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 45 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2,98 (2H), 4,43 (2H), 7,00 (1H), 7,21-7,36 (2H), 7,56-7,64 (2H), 7,71 (1H), 8,06-8,16 (2H).

CL-EM (Procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 0,72 min; (IENpos) m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

#### (2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina



En un baño de hielo, se distribuyeron 479 mg (12 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 75 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 6 00 mg (8 mmol) (*2R*)-1-aminopropan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 1,08 g (4 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución semisaturada de salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 387 mg del compuesto del

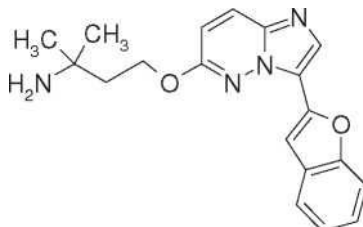
título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,48 (3H), 3,06-3,23 (2H), 5,44 (1H), 6,95 (1H), 7,22-7,35 (2H), 7,55 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,12-8,19 (2H), 8,34 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,76 min; EM (IENpos) m/z = 309 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 14

### 4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-metilbutan-2-amina



10 En un baño de hielo, se distribuyeron 26,1 mg (0,653 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 78,1 mg (0,742 mmol) de 3-amino-3-metilbutan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100,0 mg (0,371 mmol) de intermedio **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente.

15 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

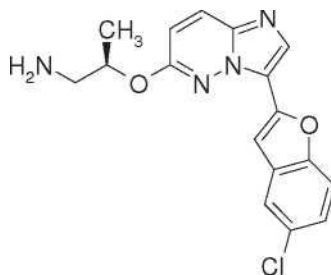
El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 81 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,12 (6H), 1,87 (2H), 4,62 (2H), 6,98 (1H), 7,22-7,37 (2H), 7,59-7,70 (3H), 8,10 8,16 (2H).

20 CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,81 min; EM (IENpos) m/z = 337 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15

### (2*R*)-2-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-propan-1-amina



25 En un baño de hielo, se distribuyeron 12,4 mg (0,518 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 29,2 mg (0,388 mmol) (2*R*)-1-aminopropan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 105,0 mg (0,259 mmol) de intermedio **13**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

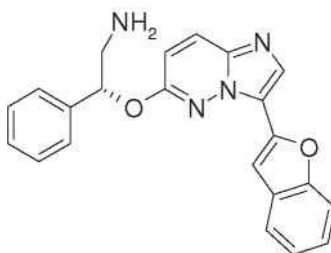
30 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 43 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 1,42 (3H), 2,78-2,97 (2H), 5,08-5,24 (1H), 6,99 (1H), 7,33 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (1H), 8,09-8,19 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,86 min; EM (IENpos) m/z = 343 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 16

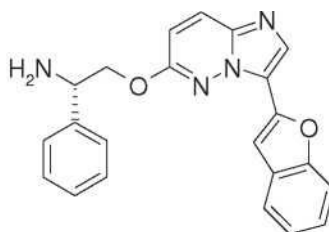
### (2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-feniletanamina



- 5 A 0-5 °C se añadieron 102 mg (0,74 mmol) de (1*R*)-2-amino-1-feniletanol a 30 mg (0,75 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de DMF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofuran-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La fase de salmuera se alcalinizó y se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 39,8 mg (30 %) de producto.
- 10 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*), δ [ppm]= 3,19-3,36 (2H), 5,96 (1H), 6,91 (1H), 7,13 (1H), 7,23-7,35 (3H), 7,41 (2H), 7,51 (3H), 7,63 (1H), 7,90 (1H), 8,10 (1H).  
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,90 min; EM (IENpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

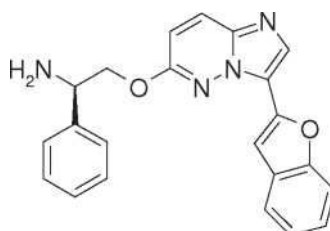
#### (1*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina



- 15 En un baño de hielo, se distribuyeron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 178 mg (1,3 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 250 mg (0,927 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.
- 20 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.
- El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 200 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.
- 25 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm]= 4,35-4,44 (1H), 4,45-4,53 (1H), 4,56-4,64 (1H), 6,96 (1H), 7,21-7,38 (5H), 7,47-7,57 (3H), 7,59-7,67 (2H), 8,08-8,15 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,88 min; EM (IENpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

#### (1*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-fenil-etanamina



- 30 En un baño de hielo, se distribuyeron 48,2 mg (1,21 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 178 mg (1,3 mmol) (*R*)-2-fenilglicinol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 250 mg (0,927 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

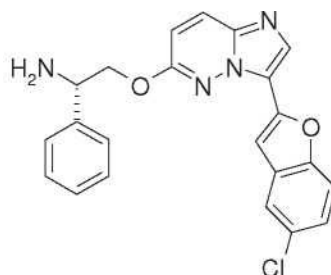
5 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 192 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 4,37-4,44 (1H), 4, 45-4, 54 (1H), 4, 56-4, 65 (1H), 6,97 (1H), 7,21-7,39 (5H) 7,47-7,57 (3H), 7,59-7,68 (2H), 8,09-8,15 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,89 min; EM (IENpos) m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 19

10 **(1S)-2-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina**



15 En un baño de hielo, se distribuyeron 20,7 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 71 mg (0,52 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 105 mg (0,259 mmol) de intermedio **13**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

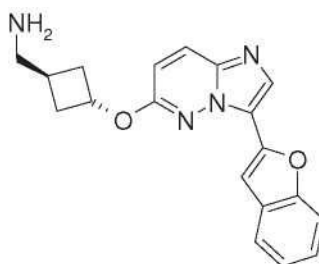
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

20 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 4,38-4,44 (1H), 4,51-4,63 (2H), 7,01 (1H), 7,24-7,31 (1H), 7,36 (3H), 7,49 7,57 (3H), 7,65-7,70 (1H), 7,73 (1H), 8,13-8,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,96 min; EM (IENpos) m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 20

**1-(trans-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutil)metanamina**



25 A 0-5 °C se añadieron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-(aminometil)ciclobutanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

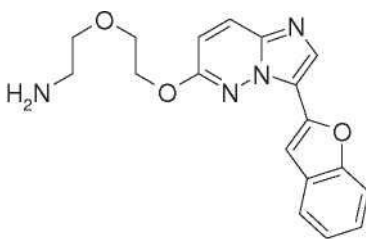
El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 114 mg (61 %) de producto.

30 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2,21-2,44 (5H), 2,77 (2H), 5,36-5,44 (1H), 7,01 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,59 (1H), 7,62 (1H), 7,70-7,75 (1H), 7,71-7,75 (1H), 8,11-8,17 (2H).

35 CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,75 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

**2-(2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]etoxi)etanamina**



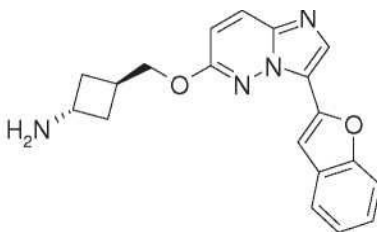
A 0-5 °C se añadieron 117 mg (1,11 mmol) de 2-(2-aminoetoxi)etanol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 138 mg (73 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>), δ [ppm] = 2,84 (2H), 3,63 (2H), 3,95-4,01 (2H), 4,67-4,73 (2H), 7,00 (1H), 7,22-7,36 (2H), 7,51-7,56 (1H), 7,60 (1H), 7,63-7,69 (1H), 7,98 (1H), 8,09 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,75 min; EM (IENpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 22

#### *trans*-3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)ciclobutanamina



A 0-5 °C se añadieron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (*trans*-3-aminociclobutil)metanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

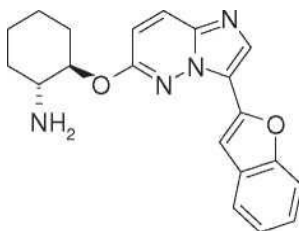
El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 77 mg (41 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1, 79-1, 92 (2H), 2,11-2,22 (2H), 2,58-2,69 (1H), 3,46-3,59 (1H), 4,49 (2H), 7,02 (1H), 7,23-7,36 (2H), 7,57-7,66 (2H), 7,71-7,77 (1H), 8,14 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,78 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

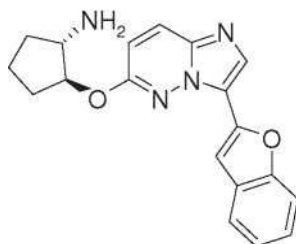
#### (1*R*,2*R*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)ciclohexanamina



A 0-5 °C se añadieron 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar 113 mg (58 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1, 26-1, 59 (4H), 1,63-1,94 (3H), 2,81-2,91 (1H), 4,66-4,77 (1H), 7,01 (1H), 7,237,37 (2H), 7,52 (1H), 7,61 (1H), 7,68-7,73 (1H), 8,11-8,19 (2H).

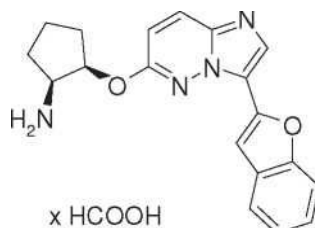
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,96 min; EM (IENpos) m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24****(1*S*,2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina**

5 A 0-5 °C se añadieron 204 mg (1,48 mmol) de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol a 118,6 mg (2,97 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF. El material insoluble se retiró por filtración y se lavó con metanol. El material filtrado se purificó mediante HPLC para proporcionar 66,7 mg (27 %) de producto.

10 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,45 (1H), 1,63-1,87 (3H), 1,90-2,01 (1H), 2,30-2,41 (1H), 3,41-3,47 (1H), 5,075,14 (1H), 6,97 (1H), 7,23-7,36 (2H), 7,59-7,66 (2H), 7,72 (1H), 8,09-8,16 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,82 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25****Sal de (1*S*,2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina con ácido fórmico**

20 A 0-5 °C se añadieron 153 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 78 mg (37 %) de producto.

25 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1, 54-1, 87 (3H), 1,92 2,05 (2H), 2,18-2,32 (1H), 3,49-3,58 (1H), 5,28-5,35 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,37 (2H), 7,57 (1H), 7,59-7,65 (1H), 7,707,76 (1H), 8,12-8,19 (2H), 8,24 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,84 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26****Sal de 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-fenilpropan-1-amina con ácido fórmico**

30 A 0-5 °C se añadieron 209 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3-fenilpropan-2-ol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada



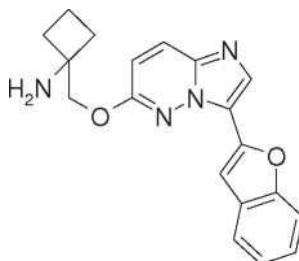
de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 105 mg (44 %) de producto.

5 RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2, 96-3, 05 (2H), 3,123,17 (1H), 3,18-3,23 (1H), 5,45-5,51 (1H), 7,01 (1H), 7,187,22 (1H), 7,26 (2H), 7,32-7,40 (4H), 7,60 (1H), 7,66-7,69 (1H), 7,70-7,73 (1H), 8,16-8,19 (2H), 8,25 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,96 min; EM (IENpos) m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 27

#### 1-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)metil)ciclobutanamina



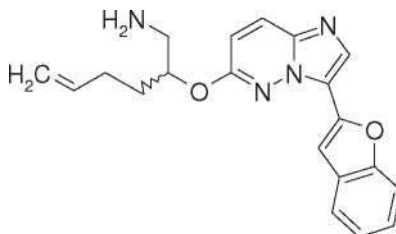
10 A 0-5 °C se añadieron 112,5 mg (1,11 mmol) de (1-aminociclobutil)metanol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 53 mg (28 %) de producto.

15 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1, 74-1, 85 (2H), 1,99 (2H), 2,16-2,24 (2H), 4,45 (2H), 7,04 (1H), 7,25-7,35 (2H), 7,61-7,66 (2H), 7,74 (1H), 8,13-8,19 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,83 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 28

#### 2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)hex-5-en-1-amina



25 **Etapa 1:** Se añadieron algunos cristales pequeños de yodo a 458 mg (18,85 mmol) de limaduras de magnesio en 5 ml de THF anhidro. Se añadió una solución de 2,544 g (18,85 mmol) de (bromometil)ciclopropano en 5 ml de THF anhidro. Se agitó 10 min y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió lentamente con enfriamiento a 1 g (6,28 mmol) de (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo en 10 ml de THF anhidro. Se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo gradiente 1:1) para proporcionar 363 mg (27 %) de producto.

30 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,44 (9H), 1,49-1,58 (2H), 2,05-2,30 (2H), 2,37 (1H), 2,97-3,03 (1H), 3,233,37 (1H), 3,66-3,79 (1H), 4,90 (1H), 4,98 (1H), 5,05 (1H), 5,83 (1H).

35 **Etapa 2:** se añadieron lentamente 2,09 ml (8,36 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) a 0,36 g (1,67 mmol) de (2-hidroxi-hex-5-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo en 3,6 ml de 1,4-dioxano. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido se trituró dos veces con éter dietílico para proporcionar 190 mg (67 %) del producto en forma de cloruro de hidrógeno.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,32-1, 52 (2H), 1,93-2,18 (2H), 2,51-2,65 (1H), 2,74-2,88 (1H), 3,57-3,68 (1H), 4,93 (1H), 5,00 (1H), 5,21 (1H), 5,78 (1H), 7,90 (3H).

40 **Etapa 3:** A 0-5 °C se añadieron 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 1-amino-hex-5-en-2-ol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se

retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 92 mg (47 %) de producto.

- 5 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1, 86-1, 94 (2H), 2,112,27 (2H), 2,87-2,98 (2H), 4,90-4,95 (1H), 4,97-5,05 (1H), 5,11-5,18 (1H), 5,79-5,91 (1H), 6,99 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,57 (1H), 7,63 (1H), 7,68-7,73 (1H), 8,13 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,88 min; EM (IENpos) m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 29

#### 1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-2-amina

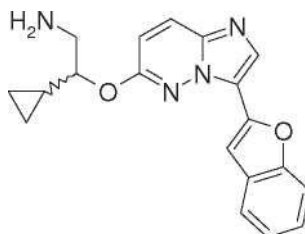


- 10 A 0-5 °C se añadieron 132,2 mg (1,48 mmol) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol a 59 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio.
- 15 Se añadieron 20 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. El sólido en la fase acuosa se retiró por filtración, se lavó dos veces con agua y dos veces con hexano. El sólido se secó al vacío a una temperatura de 40 °C para proporcionar 133 mg (56 %) de producto.

- 20 RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,50-0, 55 (1H), 0,560,67 (3H), 1,23-1,30 (1H), 3,08-3,13 (1H), 3,14-3,18 (1H), 4,82-4,87 (1H), 7,04 (1H), 7,31 (1H), 7,34-7,39 (1H), 7,54 (1H), 7,64-7,67 (1H), 7,74-7,77 (1H), 8,16-8,19 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,83 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-ciclopropiletanamina

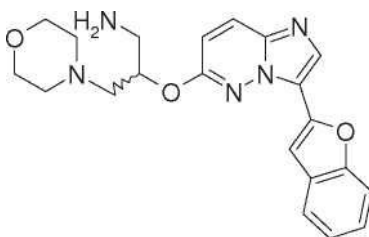


- 25 A 0-5 °C se añadieron 150 mg (1,48 mmol) de 2-amino-1-ciclopropiletanol a 59,3 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 89 mg (36 %) de producto.

- 30 RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0, 50-0, 55 (1H), 0,560,67 (3H), 1,23-1,30 (1H), 3,08-3,13 (1H), 3,14-3,18 (1H), 4,82-4,87 (1H), 7,04 (1H), 7,31 (1H), 7,34-7,39 (1H), 7,54 (1H), 7,64-7,67 (1H), 7,74-7,77 (1H), 8,16-8,19 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,87 min; EM (IENpos) m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31

- 35 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-3-(morfolin-4-il)propan-1-amina



A 0-5 °C se añadieron 278,4 mg (1,11 mmol) de etandioato de 1-amino-3-(morfolin-4-il)propan-2-ol (1:1) a 144,6 mg (3,62 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 26,7 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 145 mg (66 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2,70 (2H), 2,96-3,05 (1H), 3,08-3,17 (1H), 3,38-3,53 (4H), 5,38-5,48 (1H), 6,98 (1H), 7,24-7,37 (2H), 7,60-7,70 (3H), 8,11-8,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,71 min; EM (IENpos) m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina



A 0-5 °C se añadieron 107 mg (0,74 mmol) de 2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol a 29,7 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, lavado con hexano) en 5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 85 mg (61 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,30-1,52 (2H), 1,55-1,62 (1H), 1,68-1,82 (2H), 3,04 (1H), 3,28 (2H), 3,84-3,92 (2H), 4,37 (1H), 4,56 (1H), 7,02 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,60 (1H), 7,61-7,64 (1H), 7,67-7,71 (1H), 8,13-8,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,82 min; EM (IENpos) m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-4-metilpentan-1-amina



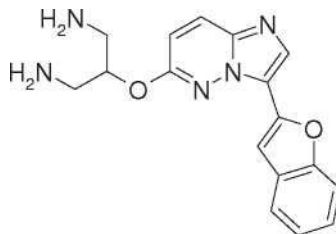
A 0-5 °C se añadieron 173,8 mg (1,48 mmol) 1-amino-4-metilpentan-2-ol a 59,3 mg (1,48 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 10 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 200 mg (0,74 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 135 mg (52 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,55-1,65 (1H), 1,68-1,80 (2H), 2,97 (1H), 3,03 (1H),

5,36 (1H), 6,97 (1H), 7,25-7,36 (2H), 7,60-7,69 (3H), 8,11-8,16 (2H).  
 CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R = 1,01$  min; EM (IENpos)  $m/z = 351 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 34

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1,3-diamina



5

A 0-5 °C se añadieron 100 mg (1,11 mmol) 1,3-diaminopropan-2-ol a 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se trató con DMF y el producto insoluble se retiró por filtración para proporcionar 18,5 mg (10 %) de producto después de secar al vacío. El material filtrado se purificó mediante HPLC para proporcionar otros 35 mg (17 %) de producto en forma de una sal con ácido fórmico.

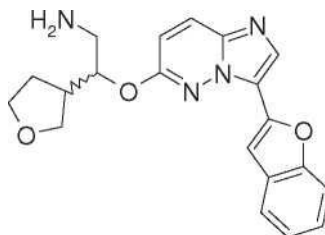
10

15

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 2, 90-3, 02 (4H), 5,02 (1H), 6,99 (1H), 7,24-7,35 (2H), 7,58-7,64 (2H), 7,72 (1H), 8,10-8,15 (2H).  
 CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R = 0,53$  min; EM (IENpos)  $m/z = 324 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 35

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(tetrahydrofurano-3-il)etanamina



20

A 0-5 °C se añadieron 186,5 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(tetrahydrofurano-3-il)etanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 60 mg (30 %) de producto en forma de una mezcla de diastereómeros.

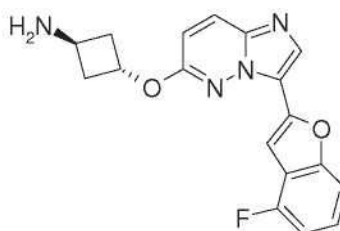
25

30

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 1,51-1,92 (3H), 1,932,09 (1H), 2,73-3,11 (3H), 3,53-3,69 (2H), 3,69-3,85 (2H), 5,14-5,22 (1H), 6,97-7,04 (1H), 7,24-7,36 (2H), 7,55-7,66 (2H), 7,70-7,75 (1H), 8,13 (2H).  
 CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R = 0,76$  min; EM (IENpos)  $m/z = 365 [M+H]^+$ .

### Ejemplo 36

#### *trans*-3-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina



Etapa 1: En un baño de hielo, se distribuyeron 17,4 mg (0,434 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en

aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 81,3 mg (0,434 mmol) de (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato de *tert*-butilo. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 73,5 mg (0,217 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 40 °C

- 5 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en salmuera semisaturada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa 2.

10 Etapa 2: A 95 mg del producto en bruto de la etapa 1 en 4 ml de diclorometano se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 2 ml de amoníaco acuoso (amoníaco al 30 % en volumen en agua). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5 % en volumen). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

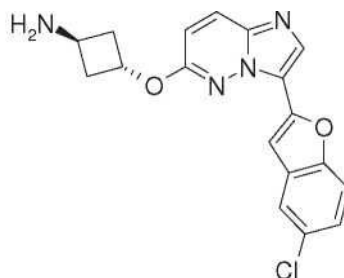
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 28 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

15 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2, 40-2, 48 (2H), 2,54 (3H), 3,71-3,82 (1H), 5,43-5,53 (1H), 7,07 (1H), 7,16 (1H), 7,38 (1H), 7,52-7,61 (2H), 8,19-8,33 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,74 min; EM (IENpos) m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

#### *trans*-3-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina



- 20 En un baño de hielo, se distribuyeron 33,5 mg (0,838 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 2 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 69,1 mg (0,559 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol en 2 ml de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,279 mmol) de 6-cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C.

25 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

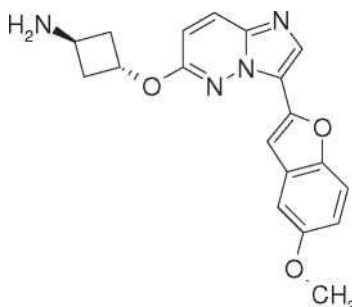
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 44 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

30 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3, 65-3, 80 (1H), 5,46-5,58 (1H), 7,03 (1H), 7,30-7,38 (1H), 7,60 (1H), 7,63-7,70 7,81 (1H), 8,12-8,20 (1H) (los grupos metileno en el resto ciclobutilo no son visibles, probablemente escondidos bajo el pico de DMSO).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,83 min; EM (IENpos) m/z = 355 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 38

#### *trans*-3-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 25,4 mg (0,635 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 2 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 52,9 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol en 2 ml de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,287 mmol) de 6-cloro-3-(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C.

10 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una mezcla recién preparada de 9 mg (0,225 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) y 18 mg (0,146 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol en 1 ml de una mezcla 1:1 de DMF anhidro y THF anhidro a la mezcla de la reacción. Se continuó agitando a 40 °C durante 18 h.

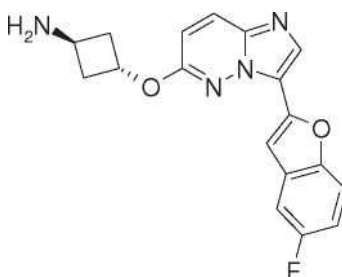
La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 54 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

15  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 2,53 (4H), 3,68-3,77 (1H), 3,79 (3H), 5,47-5,58 (1H), 6,90 (1H), 7,00 (1H), 7,26 (1H), 7,48-7,57 (2H), 8,09-8,17 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,76 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 39

#### *trans*-3-[[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina



20 Etapa 1: En un baño de hielo, se distribuyeron 11,5 mg (0,288 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 53,9 mg (0,288 mmol) de (*trans*-3-hidroxociclobutil)carbamato de *tert*-butilo. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 69 mg (0,144 mmol) de 6-cloro-3-(5-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 40 °C.

25 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en salmuera semisaturada. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa 2.

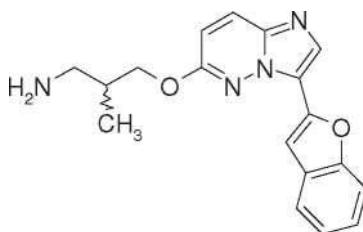
30 Etapa 2: A 63 mg del producto en bruto de la etapa 1 en 4 ml de diclorometano se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente se añadieron 2 ml de amoníaco acuoso (amoníaco al 30 % en volumen en agua). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5 % en volumen). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 18 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

35  $\text{RMN}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 2,56-2,63 (4H), 3,78-3,87 (1H), 5,53-5,62 (1H), 7,07 (1H), 7,16-7,24 (1H), 7,48-7,53 (1H), 7,62 (1H), 7,67-7,72 (1H), 8,17-8,25 (2H).  
CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,74 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 40

#### 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-1-amina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 44,5 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 8 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 99,2 mg (1,11 mmol) de 3-amino-2-metilpropan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 150 mg (0,556 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

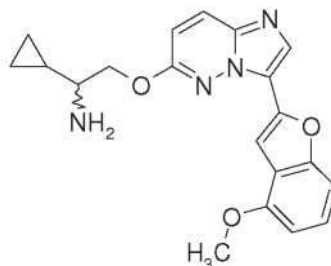
10 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 147 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,12 (3H), 2,22-2,32 (1H), 2,74-2,82 (1H), 2,87-2,96 (1H), 4,40-4,54 (2H), 7,03-7,11 (1H), 7,26-7,42 (2H), 7,68 (2H), 7,73-7,80 (1H), 8,16-8,23 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,76 min; EM (IENpos) m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

15 **1-Ciclopropil-2-[[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina**



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 32 mg (0,8 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 73,5 mg (0,534 mmol) de clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropiletanol y 1 ml de DMF anhidro. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 80 mg (0,267 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

25 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm]= 0,44 (4H), 0,80-0,97 (1H), 2,63-2,71 (1H), 3,91 (3H), 4,25-4,33 (1H), 4,53-4,62 (1H), 6,83 (1H), 7,01 (1H), 7,19-7,32 (2H), 7,53 (1H), 8,09-8,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,82 min; EM (IENpos) m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

30 **(2*R*)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina**



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 57,8 mg (1,44 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 6 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 117 mg (1,56 mmol) de (*R*)-2-amino-propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 300 mg (1,11 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

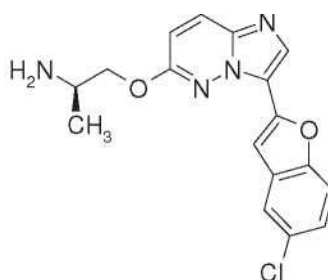
La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El precipitado se retiró por filtración y se sometió a cromatografía ultrarrápida para proporcionar 23 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

10  $RMN^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1,16 (3H), 1,70-1,75 (1H), 4,28 (2H), 7,06 (1H), 7,30 (2H), 7,62 (1H), 7,64 (1H), 7,73-7,77 (1H), 8,15-8,20 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,78 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 309  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 43

##### (*2R*)-1-([3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)-propan-2-amina



15 En un baño de hielo, se distribuyeron 21 mg (0,526 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3,5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 39,5 mg (0,526 mmol) de (*R*)-2-amino-propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 94,1 mg (0,263 mmol) de 6-cloro-3-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

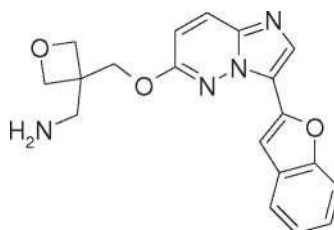
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 72 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

25  $RMN^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1,20 (3H), 3,43 (1H), 4,29-4,41 (2H), 7,03 (1H), 7,33 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,79 (1H), 8,13-8,20 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,91 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 343  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 44

##### 1-[3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil]oxetan-3-il]metanamina



30 En un baño de hielo, se distribuyeron 23,7 mg (0,593 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite



mineral) en 4,8 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 69,5 mg (0,593 mmol) de ([3-(aminometil)oxetan-3-il]metanol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 80 mg (0,297 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C.

- 5 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 64 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

- 10 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 3,12 (2H), 3,82-3,91 (2H), 4,49 (2H), 4,58 (2H), 4,76 (2H), 7,07 (1H), 7,27-7,40 (2H), 7,66 (1H), 7,73-7,80 (2H), 8,19 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,76 min; EM (IENpos) m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 45

##### (2S)-1-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-propan-2-amina



- 15 En un baño de hielo, se distribuyeron 21,2 mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 39,9 mg (0,532 mmol) de (S)-2-aminopropan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 23 h a 40 °C.

- 20 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

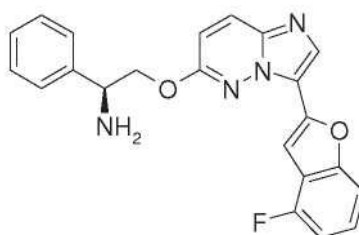
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

- 25 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,12 (3H), 1,63-1,98 (1H), 4,23 (2H), 7,04 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,49-7,55 (2H), 8,12-8,17 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,85 min; EM (IENpos) m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

##### (1S)-2-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina



- 30 En un baño de hielo, se distribuyeron 21,2 mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 73 mg (0,532 mmol) de (S)-2-fenilglicinol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(4-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 23 h a 40 °C.

- 35 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

- 40 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 4,42 (2H), 4,59 (1H), 7,00 (1H), 7,07-7,15 (1H), 7,22-7,29 (1H), 7,30-7,38 (3H), 7,48-7,56 (4H), 8,11-8,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R = 0,95$  min; EM (IENpos)  $m/z = 389$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 47

##### (2S)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 3,91 g (97,9 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 616 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 5 g (65,2 mmol) de (S)-1-amino-propan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 8,78 g (32,6 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 500 ml de salmuera semisaturada. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

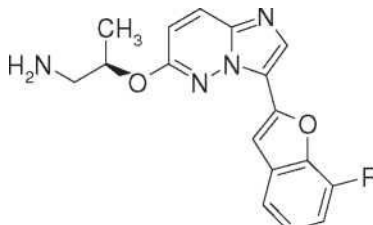
El producto en bruto se digirió con metil-*tert*-butiléter para proporcionar 5,5 g del compuesto del título en forma de un material sólido.

15  $RMN^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 1,18 (3H), 3,28-3,43 (2H), 3,94-4,08 (1H), 4,81 (1H), 6,85 (1H), 7,19-7,33 (3H), 7,54 (1H), 7,59 (1H), 7,64-7,70 (1H), 7,79 (1H), 7,90 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R = 0,76$  min; EM (IENpos)  $m/z = 309$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 48

##### (2R)-2-[[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-propan-1-amina



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 21,3 mg (0,532 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 39,9 mg (0,532 mmol) de (R)-1-amino-propan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 90 mg (0,266 mmol) de 6-cloro-3-(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

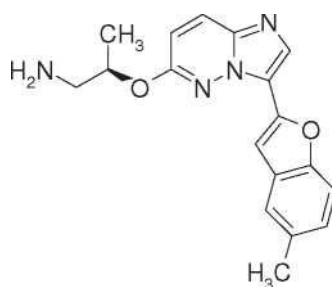
El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 58 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

30  $RMN^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1,46 (3H), 2,96 (2H), 5,18-5,31 (1H), 7,02 (1H), 7,21-7,37 (2H), 7,55-7,73 (2H), 8,12-8,27 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R = 0,83$  min; EM (IENpos)  $m/z = 327$   $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 49

##### (2R)-2-[[3-(5-Metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-propan-1-amina



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 20,6 mg (0,515 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 38,7 mg (0,515 mmol) de (*R*)-1-amino-propan-2-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100,0 mg (0,257 mmol) de 6-cloro-3-(5-metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 48 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

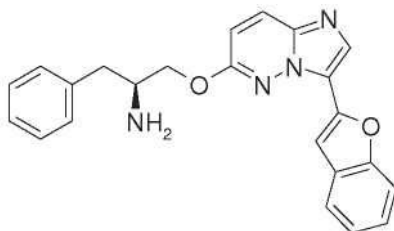
10 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 46 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 1,42 (3H), 2,38 (3H), 2,87 (2H), 5,15 (1H), 6,96 (1H), 7,08-7,15 (1H), 7,46-7,53 (3H), 8,07-8,16 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,84 min; EM (IENpos) m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50

15 **(2*S*)-1-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)-3-fenilpropan-2-amina**



20 En un baño de hielo, se distribuyeron 29,7 mg (0,742 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 112 mg (0,742 mmol) de (2*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 60,0 mg (0,20 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

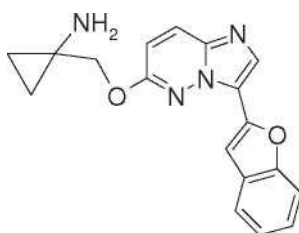
25 El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 117 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ [ppm] = 2,74-2,82 (1H), 2,92 (1H), 3,45-3,52 (1H), 4,27 (1H), 4,40 (1H), 7,03 (1H), 7,18 (1H), 7,23-7,37 (6H), 7,50 (1H), 7,62 (1H), 7,71 (1H), 8,118,18 (2H).

CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,92 min; EM (IENpos) m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51

30 **1-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)ciclopropanamina**



En un baño de hielo, se distribuyeron 20,4 mg (0,512 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Se añadieron lentamente 44,6 mg (0,512 mmol) de (1-aminociclopropil)metanol disuelto en una mezcla de 2 ml de THF anhidro y 2 ml de DMF anhidro. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,371 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C. Se trataron 20 mg (0,23 mmol) de (1-aminociclopropil)-metanol disuelto en 1 ml de THF anhidro con 9,2 mg (0,23 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C durante 15 min. Después la mezcla resultante se añadió al recipiente de la reacción y la reacción se agitó durante 48 h a 40 °C.

La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 14 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,60 - 0,67 (m, 2H), 0,72 - 0,79 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H) 7,75 - 7,78 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).  
CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,79 min; EM (IENpos) m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52

#### 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-fenilpropan-1-amina



En un baño de hielo, se distribuyeron 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en una mezcla de 4 ml de THF anhidro y 4 ml de DMF anhidro. Se añadieron lentamente 209 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de 3-amino-2-fenilpropan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 150 mg (0,556 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 72 h a 40 °C.

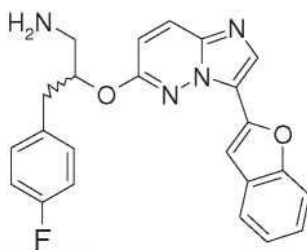
La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 149 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,99-3,07 (1H), 3,13-3,21 (1H), 3,34-3,43 (1H), 4,70-4,85 (2H), 6,97 (1H), 7,23-7,42 (7H), 7,60-7,68 (3H), 8,09-8,16 (2H), 8,27 (1H).  
CL-EM (Procedimiento 3): T<sub>R</sub> = 0,86 min; EM (IENpos) m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 53

#### 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina



**Etapa 1:** Se añadieron algunos cristales pequeños de yodo a 1,145 g (47,1 mmol) de limaduras de magnesio en 25 ml de éter dietílico anhidro. Se añadió una solución de 8,906 g (47,1 mmol) de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en 20 ml éter dietílico anhidro. Se agitó 1 h a reflujo y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta solución se añadió lentamente con enfriamiento en baño de hielo a 2,5 g (15,7 mmol) de (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo en 25 ml de THF anhidro. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente 1:1) para proporcionar 1,72 g (41 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d,  $\delta$  [ppm]= 1,45 (9H), 2,642,82 (2H), 3,00-3,13 (1H), 3,28-3,41 (1H), 3,85-3,95 (1H), 4,81-4,99 (1H), 6,95-7,04 (2H), 7,18 (2H).

5 **Etapa 2:** se añadieron lentamente 1,62 ml (6,50 mmol) de solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano) a 0,35 g (1,30 mmol) de [3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo en 2,8 ml de 1,4-dioxano. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró en evaporador rotatorio. El residuo sólido se trituró dos veces con éter dietílico y tres veces con tolueno. El sólido se secó a 45 °C al vacío para proporcionar 240 mg (90 %) del producto en forma de cloruro de hidrógeno.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 2,51-2,84 (4H), 3,78-3,90 (1H), 7,03-7,13 (2H), 7,19-7,28 (2H), 7,95 (3H).

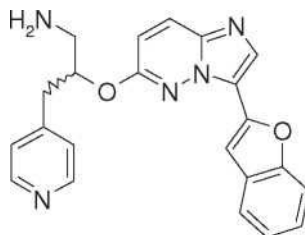
10 **Etapa 3:** A 0-5 °C se añadieron 240 mg (1,17 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3-(4-fluorofenil)propan-2-ol a 93,3 mg (2,33 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 7,5 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 157,4 mg (0,58 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 18 mg (8 %) de producto.

15 RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 2,93 (2H), 3,11-3,20 (2H), 5,33-5,39 (1H), 7,01 (1H), 7,07 (2H), 7,32-7,40 (4H), 7,57 (1H), 7,66-7,69 (1H), 7,75 (1H), 8,16 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 1,27 min; EM (IENpos) m/z = 403 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54

20 **2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(piridin-4-il)propan-1-amina**



A 0-5 °C se añadieron 269,5 mg (1,11 mmol) de etandioato de 1-amino-3-(piridin-4-il)propan-2-ol (1:1) (disuelto en 4 ml de DMF anhidro y secado 96 h sobre tamices moleculares de 0,3 nm) a 133,5 mg (3,34 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de DMF anhidro. Después de 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 26 mg (12 %) de producto.

30 RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm]= 2,93-3,10 (2H), 3,11-3,26 (2H), 5,47-5,59 (1H), 6,96 (1H), 7,26-7,39 (4H), 7,52 (1H), 7,60-7,72 (2H), 8,10-8,18 (2H), 8,38 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,63 min; EM (IENpos) m/z = 386 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55, Procedimiento A

**(2*R*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(piridin-3-il)etanamina**



35 A 0-5 °C se añadieron 157 mg (0,74 mmol) de diclorhidrato de (1*R*)-2-amino-1-(piridin-3-il)etanol a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de DMF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,37 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC. La solución de HPLC se ajustó a un pH alcalino y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 95 mg

## ES 2 638 319 T3

(68 %) de producto.

RMN<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 3,04-3,08 (1H), 3,12-3,17 (1H), 6,01-6,05 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,34 (2H), 7,407,43 (1H), 7,62-7,65 (1H), 7,76-7,79 (1H), 7,95-7,98 (1H), 8,12 (1H), 8,21 (1H), 8,47-8,50 (1H), 8,83 (1H).

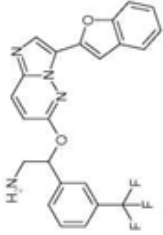
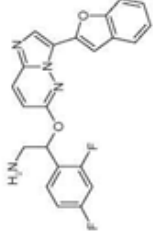
CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,74 min; EM (IENpos) m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Los ejemplos de la Tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento **A**.

Tabla 2

| Ejemplo | Estructura | Nombre  | RMN <sup>1</sup> H   | CLEM T <sub>R</sub> [min];<br>(IENpos) m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>Procedimiento de CLEM | Rendimiento<br>[%] |
|---------|------------|---|--|---|--------------------|
| 56      |            | 2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-<br>[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-(4-<br>fluoro-fenil)-etanamina     | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ [ppm]=<br>2,97-3,05 (1H), 3,07-3,15 (1H), 5,96-6,03<br>(1H), 7,13 (1H), 7,17-7,26 (3H), 7,31 (2H),<br>7,56-7,63 (3H), 7,72-7,78 (1H), 8,08 (1H),<br>8,17 (1H)  | 1,04 min;<br>389;<br>Procedimiento 2  | 39                 |
| 57      |            | 2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-<br>[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-<br>(piridin-2-yl)-etanamina       | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ [ppm]=<br>3,11-3,21 (2H), 5,93 (1H), 7,19-7,25 (2H),<br>7,28-7,38 (3H), 7,51 (1H), 7,59-7,64 (1H),<br>7,71-7,81 (2H), 8,10 (1H), 8,22 (1H), 8,69-<br>8,74 (1H)   | 0,80 min;<br>372;<br>Procedimiento 2  | 41                 |
| 58      |            | 2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-<br>[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-(3-iso-<br>propoxifenil)-etanamina | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO-d), δ<br>[ppm]= 1,14 (6H), 3,04-3,11 (1H), 3,12-3,21<br>(1H), 4,49-4,61 (1H), 5,98-6,06 (1H), 5,76-<br>6,85 (1H), 7,08 (1H), 7,11-7,19 (2H), 7,24-<br>7,38 (4H), 7,59-7,66 (1H), 7,71-7,78 (1H),<br>8,10 (1H), 3,19 (1H) | 1,01 min;<br>429;<br>Procedimiento 2  | 49                 |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura  | Nombre   | RMN <sup>1</sup> H   | CLEM T <sub>R</sub> [min];<br>(IENpos) m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> ;<br>Procedimiento de CLEM | Rendimiento<br>[%] |
|---------|---|--|--|---|--------------------|
| 59      |  | 2-([3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-<br>[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)-2-[3-<br>(trifluoro-metil)-fenil]-etanamina | RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CLOROFORMO-d) <sub>3</sub> δ<br>[ppm]= 3,21-3,40 (2H), 6,08 (1H), 6, 94<br>(1H), 7,12 (1H), 7,30 (2H), 7,48-7,66 (4H),<br>7,70 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H), 8,13 (1H)    | 1,0 min;<br>439;<br>Procedimiento 2   | 58                 |
| 60      |  | 2-([3-(1-benzofuran-2-yl)-imidazo-<br>[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)-2-(2,4-<br>difluoro-fenil)-etanamina        | RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, CLOROFORMO-d) <sub>3</sub> δ<br>[ppm]= 3,25-3,33 (2H), 6,34-6,38 (1H), 6,92<br>(3H), 7,27-7,34 (3H), 7,36-7,43 (1H), 7,51<br>(1H), 7,63-7,67 (1H), 7,97 (1H), 8,13 (1H) | 0,95 min;<br>407;<br>Procedimiento 2  | 62                 |



**Ejemplo 61****(1S)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-(4-fluorofenil)etanamina**

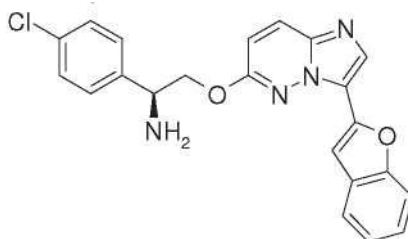
5 En un baño de hielo, se distribuyeron 45 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron lentamente 142 mg (0,742 mmol) de clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,371 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 120 h a 40 °C.

10 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 96 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 2,51-2,55 (2H), 4,48 (1H), 4,58 (2H), 7,00 (1H), 7,20 (2H), 7,31 (2H), 7,53-7,62 (3H), 7,63-7,73 (2H), 8,11-8,23 (2H).

15 CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,92 min; EM (IENpos) m/z = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62****(1S)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-(4-clorofenil)etanamina**

20 En un baño de hielo, se distribuyeron 45 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron lentamente 154 mg (0,742 mmol) de clorhidrato de (2S)-2-amino-2-(4-clorofenil)etanol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,371 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 120 h a 40 °C.

25 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 65 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ [ppm]= 2,51-2,55 (2H), 4,46 (1H), 4,58 (2H), 6,99 (1H), 7,31 (2H), 7,42 (2H), 7,53-7,60 (3H), 7,67 (2H), 8,12-8,22 (2H).

30 CL-EM (Procedimiento 2): T<sub>R</sub> = 0,96 min; EM (IENpos) m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63****2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-(piridin-3-il)etanamina**



5 En un baño de hielo, se distribuyeron 119 mg (2,97 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron lentamente 410 mg (2,97 mmol) de 2-amino-3-piridiniletanol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 400 mg (1,48 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a 40 °C.

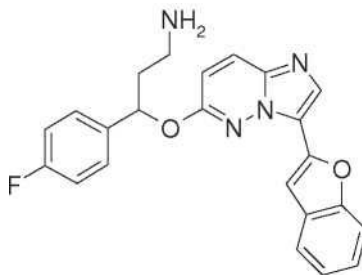
La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 356 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

10  $RMN^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 4,44-4,51 (1H), 4,58-4,69 (2H), 7,01 (1H), 7,36 (3H), 7,62 (3H), 7,93-8,00 (1H), 8,12-8,23 (2H), 8,46-8,53 (1H), 8,73 (1H).  
CL-EM (Procedimiento 3):  $T_R$  = 0,74 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 372  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 64

#### 2-[[3-(1-benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]piridazin-6-yl]oxy]-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina



15 En un baño de hielo, se distribuyeron 18 mg (0,741 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) en 11 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron lentamente 94 mg (0,556 mmol) de 3-amino-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol. Después de que se completara la adición, se continuó agitando a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 100 mg (0,371 mmol) de intermedio 2, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 40 °C.

20 La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar 27 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

25  $RMN^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]= 2,05-2,19 (1H), 2,20-2,34 (1H), 2,85-2,94 (2H), 6,16-6,23 (1H), 7,15 (1H), 7,21-7,39 (5H), 7,63 (3H), 7,75-7,81 (1H), 8,11 (1H), 8,19 (1H), 8,38 (1H).  
CL-EM (Procedimiento 2):  $T_R$  = 1,0 min; EM (IENpos)  $m/z$  = 403  $[M+H]^+$ .

30 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia.

#### Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

35 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir un efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita el tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una farmacéuticamente cantidad eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones coherentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que los efectos secundarios que pueden adjudicarse al vehículo no perjudiquen los

40

efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente una cantidad que produzca un resultado o ejerza una influencia sobre la afección particular que se trata. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporalizada, de administración por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución del comprimido tras la administración, tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y los punzones de la máquina de comprimir, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta, aceite de gaulteria o sabor a cereza, dirigidos a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y volverlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para su uso en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietileno alcoholes, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes diversos materiales adicionales como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos.

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

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

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

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

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

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de

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

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

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

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

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, se emplean habitualmente aceites no volátiles estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de entrega transdérmica ("parches"). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N.º 5.023.252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Pueden construirse dichos parches para la entrega continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

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

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

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

Los ingredientes farmacéuticos de uso habitual que pueden usarse, según sea adecuado, para formular la composición para su vía de administración determinada, incluyen:

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

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

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

**propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**agentes de aclarado** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);

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

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

**aromatizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina); humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

**agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);

**aceites** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

- bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, pomadas hidrófilas, pomadas de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanco, pomada amarillo y pomada de agua de rosa);
- 5 **potenciadores de la penetración** (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);
- 10 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 15 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitano);
- agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- 20 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);
- 25 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);
- diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 30 **agentes de revestimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y goma laca);
- excipientes para la compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico);
- 35 **disgregantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);
- deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- 40 **lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- opacificantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);
- agentes de pulido de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);
- 45 **agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);
- agentes para aumentar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas,

monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación:

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

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

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

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

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

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

30 Comprimidos. Se prepara una gran cantidad de comprimidos mediante procedimientos convencionales, de manera que la unidad de dosificación comprenda 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos adecuados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o retrasar la absorción.

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

### Terapias de combinación

40 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, cuando la combinación no posea efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a las combinaciones de este tipo. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de la presente invención con agentes antihiperproliferativos conocidos o con agentes con otras indicaciones y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero no se limitan a, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden:

50 - uno o más primeros ingredientes activos que se seleccionan entre los compuestos de la fórmula general (I) que se definieron anteriormente y

- uno o más segundos ingredientes activos que se seleccionan entre agentes quimioterápicos anticancerígenos.

La expresión "agentes quimioterápicos anticancerígenos" incluye, pero no se limita a:

- 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrrubicina, 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, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina difitox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-<sup>125</sup>, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-<sup>103</sup>, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentostatina, peplomycin, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucosam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano glicidiazol sódico, sorafenib, estreptozocina sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleucina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetina, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-<sup>90</sup> microperlas de vidrio, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina o combinaciones de los mismos.
- El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o *tice* BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazona, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogénico, denileucina difitox, depo-medrol, deslorelinea, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucán, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epógeno, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetrón HCl, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxi noniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, 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, intrón A, iressa, irinotecán, kitriilo, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroide, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreótido, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, estimalámero de zinostatina, zofrán, ABI-007, acolbifeno, actinmune,



afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implantes de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreótido, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafarelina, nemorrubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-*cis*-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporeótido, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, pero no se limitan a, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11<sup>a</sup> edición del *Merck Index*, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona y sus derivados, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiourea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptoizocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editado por Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, Dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritroidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, flouximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes antineoplásicos, tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos proteínicos. Dichos compuestos terapéuticos proteínicos adecuados para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma) anticuerpos monoclonales supra-agonistas, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genistéina, compuestos radioinmunoterápicos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-0 0 9, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lextatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como compuestos terapéuticos proteínicos incluyen, pero no se limitan a, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromonab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse con agentes biológicos de utilidad terapéutica, tales como los anticuerpos (por ejemplo, el avastin, el rituxan, el erbitux o el herceptin) o las proteínas recombinantes.

De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden

- uno o más compuestos de la fórmula general (I), que son como se los definió anteriormente o uno o más estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de éstos, lo que en particular abarca las sales farmacéuticamente aceptables de éstos o una mezcla que los comprende, y
- uno o más agentes que se seleccionan entre un taxano, tal como el docetaxel, el paclitaxel, el lapatinib, el sunitinib o el taxol, una epotilona, tal como la ixabepilona, la patupilona o la sagopilona, la mitoxantrona, la prednisolona, la dexametasona, la estramustina, la vinblastina, la vincristina, la doxorubicina, la adriamicina, la idarrubicina, la daunorrubicina, la bleomicina, el etopósido, la ciclofosfamida, la ifosfamida, la procarbazona, el melfalán, el 5-fluorouracilo, la capecitabina, la fludarabina, la citarabina, Ara-C, la 2-cloro-2'-desoxiadenosina, la tioguanina, un antiandrógeno, tal como la flutamida, el acetato de ciproterona o la bicalutamida, el bortezomib, un

derivado del platino, tal como el cisplatino o el carboplatino, el clorambucil, el metotrexato y el rituximab.

Los compuestos de la invención también pueden combinarse con agentes antiangiogénicos, tales como el avastin, el axitinib, DAST, el recentin, el sorafenib o el sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de los proteasomas, con inhibidores de mTOR, con agentes antihormonales o con agentes esteroideos inhibidores de las enzimas metabólicas.

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

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterápicos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterápico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterápicos convencionales,

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

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con los casos en los que otras combinaciones de agentes antineoplásicos producen efectos antagónicos.

#### **Procedimientos de sensibilización de células a la radiación**

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

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

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

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

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

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la

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

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

5 Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 y por tanto pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada o de enfermedades acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la cinasa MKNK-1, tal como, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, lo que incluye los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de los mismos.

Por tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye 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 del mismo, como se ha definido y definido 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 particular de la presente invención se refiere al 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 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de una mezcla del mismo, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

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

30 Las enfermedades a las que se ha hecho referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada o de enfermedades acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la cinasa MKNK-1, tal como, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, lo que incluye los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de los mismos.

El término "inadecuado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunitarias celulares inadecuadas o respuestas inflamatorias inadecuadas", como se usa en el presente documento, se entiende que significa preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal y que se asocia a, que es responsable de o que da como resultado la patología de dichas enfermedades.

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

### **Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

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

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

- 5 Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

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

- 10 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágicos, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

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

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

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

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

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

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

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

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

- 30 El término "tratar" o "tratamiento", según se establece en todo el presente documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar la afección, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

### **Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasas**

- 35 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados a una actividad de cinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero no limitados a, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, choque séptico o asma. Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas anteriormente en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

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

- 50 La presente invención también desvela procedimientos de inhibición de una actividad de cinasa, en especial de una cinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, del mismo y formas diastereoisoméricas del mismo. La actividad de cinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, en especial de un paciente humano que necesite tratamiento.

**Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos**

La presente invención también desvela procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados a una angiogénesis excesiva y/o anormal.

5 Una expresión inadecuada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de afecciones patológicas se asocian al crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de prematuridad (Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (DME; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis dentro de endoprótesis vascular, reestenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado al tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, estimulando la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de la angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial o de otro tipo relacionada con la angiogénesis, así como para provocar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

**Dosis y administración**

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

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

45 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico especialista, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o un éster o una composición farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser evaluados por un experto en la materia, usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades que pueden tratarse con dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumores sólidos o metástasis de los mismos.

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

Los expertos en la materia conocen bien procedimientos de ensayo de una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los experimentos de ensayo de ejemplo que se describen en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos proporcionados.

#### Ensayos biológicos:

5 Se sometieron a ensayo ejemplos de los compuestos una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se sometieron a ensayo más de una vez, los datos se notifican como los valores promedio o la mediana de los valores, en los que:

- el valor del promedio, también denominado media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por el número de veces sometido a ensayo, y
- 10 • el valor de la mediana representa el número que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

15 Se sintetizaron ejemplos una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o la mediana de los valores calculados usando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes de síntesis.

#### Ensayo de la cinasa MKNK1

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

20 Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y la cinasa MKNK1 humana de longitud completa (aminoácidos 1-424 y T344D del número de referencia BAA 19885.1), que se habían expresado en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que se habían purificado a través de una cromatografía de afinidad en sefarsa con glutatión, adquirida de Carina Biosciences (producto N.º 02-145). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKS LKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

25 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de cinasa MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitil 1,0 mM y Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (0,1 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 0,06 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de MKNK1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de aproximadamente 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección por TI-TERF (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un anticuerpo contra la proteína ribosómica S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, [N.º 44921G] y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM [Perkin-Elmer, producto N.º AD0071] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM pH de 7,5).

30 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos de detección. Después se analizó la cantidad de sustrato fosforilada mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TI-TERF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación, 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, la serie de diluciones se preparó por separado, antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4), con valores por duplicado para cada concentración y los valores de  $CI_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

**Tabla 1: CI<sub>50</sub> sobre MKNK1**

| Ejemplo | CI <sub>50</sub> sobre MKNK1 [nM] |
|---------|-----------------------------------|
| 1       | 3                                 |
| 2       | 5                                 |
| 3       | 4                                 |
| 4       | 5                                 |
| 5       | 6                                 |
| 6       | 6                                 |
| 7       | 7                                 |
| 8       | 7                                 |
| 9       | 7                                 |
| 10      | 8                                 |
| 11      | 8                                 |
| 12      | 10                                |
| 13      | 14                                |
| 14      | 20                                |
| 15      | 36                                |
| 16      | 26                                |
| 17      | 6                                 |
| 18      | 22                                |
| 19      | 25                                |
| 20      | 4                                 |
| 22      | 6                                 |
| 24      | 10                                |
| 25      | 7                                 |
| 26      | 15                                |
| 29      | 17                                |
| 30      | 41                                |
| 33      | 32                                |
| 34      | 39                                |
| 35      | 32                                |
| 36      | 1                                 |
| 37      | 4                                 |
| 38      | 3                                 |
| 39      | 3                                 |
| 40      | 9                                 |
| 41      | 12                                |
| 42      | 15                                |
| 43      | 33                                |
| 44      | 52                                |
| 45      | 17                                |
| 46      | 36                                |
| 47      | 39                                |
| 48      | 71                                |
| 49      | 88                                |
| 50      | 27                                |

(continuación)

| Ejemplo | CI <sub>50</sub> sobre MKNK1 [nM] |
|---------|-----------------------------------|
| 51      | 29                                |
| 52      | 17                                |
| 55      | 16                                |
| 56      | 40                                |
| 57      | 94                                |
| 58      | 20                                |
| 59      | 37                                |
| 60      | 39                                |
| 61      | 29                                |
| 62      | 31                                |
| 63      | 54                                |
| 64      | 57                                |

### Análisis de la cinasa MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

La actividad de inhibición de los compuestos de la presente invención sobre MKNK1 se determinó después de la preincubación con MKNK1, en presencia de un nivel elevado de ATP, empleando ensayos de IT-TERF como se describe en los siguientes párrafos.

- 5 Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y MKNK1 humana completa (aminoácidos 1-424 y T344D del número de referencia BAA 19885.1), que se habían expresado en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que se habían purificado a través de una cromatografía de afinidad en sefarsa con glutatión, adquirida de Carna Biosciences (producto N.º 02-145). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlin-Buch, 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 microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditioneitol 1,0 mM y Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 2 mM) y el sustrato (0,1 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 0,06 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 25 minutos. La concentración de MKNK1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de aproximadamente 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección por TI-TERF (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, N.º 44921G y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM [Perkin-Elmer, producto N.º AD0071] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM pH de 7,5).

25 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato que se fosforiló mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TI-TERF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación, 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, la serie de diluciones se preparó por separado, antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, la concentración exacta puede variar en función de las pipetas utilizadas), con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.



**Tabla 2. CI<sub>50</sub> sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP**

| Ejemplo | CI <sub>50</sub> sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP [nM] |
|---------|---|
| 1       | 5   |
| 2       | 6   |
| 3       | 17  |
| 4       | 15  |
| 5       | 18  |
| 6       | 13  |
| 7       | 18  |
| 8       | 17  |
| 9       | 22  |
| 10      | 31  |
| 11      | 24  |
| 12      | 27  |
| 13      | 34  |
| 14      | 39  |
| 15      | 197   |
| 16      | 49  |
| 17      | 10  |
| 18      | 33  |
| 19      | 111   |
| 20      | 6   |
| 21      | 14  |
| 22      | 17  |
| 23      | 18  |
| 24      | 19  |
| 25      | 22  |
| 26      | 25  |
| 27      | 29  |
| 28      | 45  |
| 29      | 59  |
| 30      | 75  |
| 31      | 78  |
| 32      | 79  |
| 33      | 83  |
| 34      | 92  |
| 35      | 52  |
| 36      | 2   |
| 37      | 5   |
| 38      | 6   |
| 39      | 6   |
| 40      | 18  |
| 41      | 27  |
| 42      | 43  |
| 43      | 62  |
| 44      | 63  |

(continuación)

| Ejemplo | CI <sub>50</sub> sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP [nM] |
|---------|---|
| 45      | 71  |
| 46      | 67  |
| 47      | 95  |
| 48      | 115   |
| 49      | 154   |
| 50      | 54  |
| 51      | 74  |
| 52      | 30  |
| 53      | 46  |
| 54      | 19  |

### Ensayo de la cinasa CDK2/CycE

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

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

10 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y Nonidet-P40 la 0,01 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 15 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (1,25 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 0,75 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 25 minutos. La concentración de PDGFRβ en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de 20 aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de 20 detección por IT-TERF (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [N.º 558389] y un anticuerpo IgG anti-ratón LANCE 1,2 nM marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto N.º AD0077, como alternativa puede usarse un anticuerpo Ig anti-ratón 25 marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM pH de 7).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilada mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las 30 emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TI-TERF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma 35 placa de microtitulación, 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, la serie de diluciones se preparó por separado, antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4), con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

### Ensayo de la cinasa PDGFRβ

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

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento del extremo C de PDGFRβ

humana (aminoácidos 561-1106, expresada en células de insectos [SF9] y purificados mediante cromatografía de afinidad, adquirido de Proqinase [Friburgo i.Brsgr., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N.º 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

5 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de PDGFRβ en tampón de ensayo acuoso [HEPES/NaOH 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2,5 mM y Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (2,27 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 1,36 µM [~30 nM]) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de PDGFRβ en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó del lote de enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de aproximadamente 125 pg/µl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XLent 200 nM [Cis Biointernational] y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM pH de 7,5).

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

### Ensayo de la cinasa Fyn

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

40 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de la cinasa T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 25 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitól 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) y Nonidet-P40 al 0,03 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (2 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 1,2 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de la cinasa Fyn en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de los reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un quelato de PT66-Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 125 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM pH de 7,5).

55 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL y el quelato de PT66-Eu. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia del quelato de PT66-Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de FRTH, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma

60

placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 6,7  $\mu\text{M}$ , 2,2  $\mu\text{M}$ , 0,74  $\mu\text{M}$ , 0,25  $\mu\text{M}$ , 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para cada concentración y los valores de  $\text{Cl}_{50}$  se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

#### 5 Ensayo de la cinasa Flt4

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

10 Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que contenía un fragmento del extremo C la cinasa Flt4 humana (aminoácidos 799-1298, expresada en células de insectos [SF9] y purificados mediante cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

15 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu\text{l}$  de una solución de Flt4 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM y  $\beta$ -fosfo-glicerol 5 mM] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22  $^{\circ}\text{C}$ , para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 20 3  $\mu\text{l}$  de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7  $\mu\text{M}$  => la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  era 10  $\mu\text{M}$ ) y el sustrato (1,67  $\mu\text{M}$  => la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  era 1  $\mu\text{M}$ ) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22  $^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de Flt4 en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de aproximadamente 120 pg/ $\mu\text{l}$  (concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$ ). La reacción se detuvo mediante 25 la adición de 5  $\mu\text{l}$  de una solución de reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y un criptato de PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).

30 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22  $^{\circ}\text{C}$  para permitir la unión del péptido biotinilado a la estreptavidina-XL665 y el criptato de PT66-Tb. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia del criptato de PT66-Tb a la estreptavidina-XL665. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de FRTH, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la 35 relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 6,7  $\mu\text{M}$ , 2,2  $\mu\text{M}$ , 0,74  $\mu\text{M}$ , 0,25  $\mu\text{M}$ , 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) con valores por duplicado para 40 cada concentración y los valores de  $\text{Cl}_{50}$  se calcularon con un ajuste de 4 parámetros.

#### Ensayo de la cinasa TrkA

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

45 Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que contenía un fragmento del extremo C la cinasa TrkA humana (aminoácidos 443-796, expresada en células de insectos [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu,Tyr (4:1) (N.<sup>o</sup> 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

50 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2  $\mu\text{l}$  de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma) y EDTA 0,2 mM] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22  $^{\circ}\text{C}$ , para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3  $\mu\text{l}$  de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7  $\mu\text{M}$  => la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  era 10  $\mu\text{M}$ ) y el 55 sustrato (2,27  $\mu\text{g}/\text{ml}$  => la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  era 1,36  $\mu\text{g}/\text{ml}$  [ $\sim$ 30 nM]) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22  $^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo de reacción de 60 minutos. La concentración de TrkA en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de

aproximadamente 20 pg/μl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 μl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μl de una solución de los reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL665 30 nM [Cis Biointernational] y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM pH 7,5).

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

#### Ensayo de fosforilación de la Ser209 de eIF4E AlphaScreen SureFire

El ensayo de fosforilación de la Ser209 de eIF4E AlphaScreen SureFire se emplea para determinar la fosforilación endógena de eIF4E en los lisados celulares. Con la tecnología AlphaScreen SureFire, es posible detectar las proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este ensayo, se capturan complejos de anticuerpos sándwich, que solamente pueden formarse en presencia del analito (Ser209 de p-eIF4E) por las perlas donadoras yceptoras de AlphaScreen, acercándolas estrechamente. La excitación de las perlas donadoras da como resultado la liberación de moléculas de oxígeno individuales que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlas receptoras dando como resultado la emisión de luz a 520-620 nm.

#### Surefire EIF4e AlphaScreen en células A549 con estimulación con FCS al 20 %

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

El primer día, se sembraron 50000 células A549 en una placa de 96 pocillos, con 100 μl del medio de cultivo por pocillo (F12 de DMEM/Hams, con glutamina estable y FCS al 10 %) y se incubaron a 37 °C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (DMEM, FCS al 0,1 %, sin glucosa, con glutamina y suplementado con maltosa 5 g/l). El segundo día, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en 50 μl del medio de privación, con una concentración final de DMSO del 1 % y se añadieron a las células A549 en las placas de ensayo, en una concentración final que varió de tanto como 10 nM a tan poco como 10 μM, dependiendo de la actividad de los compuestos ensayados. Las células tratadas se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Se añadieron 37 μl de FCS a los pocillos (= concentración final de FCS del 20 %) durante 20 minutos. Después, se retiró el medio y se lisaron las células mediante la adición de 50 μl de tampón de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador de placas durante 10 minutos. Después de la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 μl del lisado a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añadieron 5 μl de tampón de reacción más mezcla de tampón de activación que contenía perlas receptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 2 μl de un tampón de dilución con perlas donadoras de AlphaScreen bajo una iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con papel de aluminio. Se realizó una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se sometieron a ensayo con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (dilución del compuesto) se analizó por triplicado.

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

Para un experto en la materia, será evidente que pueden realizarse ensayos de otras cinasas MKNK-1 de manera análoga usando los reactivos apropiados.

Por tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más cinasas MKNK-1 y, por tanto son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada o de enfermedades acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la cinasa MKNK-1, tal como, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome

mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, lo que incluye los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de los mismos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Intellectual Property GmbH

<120> IMIDAZOPIRIDAZINAS SUSTITUIDAS CON AMINO

<140> EP12761564.9 – 1462

<141> 2012-09-05

<160> 4

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> sintética

<220>

<223> péptido biotinilado biotina-Ahx (extremo C en forma de amida)

<400> 1

Ile Lys Lys Arg Lys Leu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Lys Gly  
1 5 10

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> sintética

<220>

<223> péptido biotinilado biotina-Ttds (extremo C en forma de amida)

<400> 2

Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser Glu Gly  
1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> sintética

<220>

<223> péptido biotinilado biotina (extremo C en forma de amida)

<400> 3

Lys Val Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly Val Val  
1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> sintética

<220>

<223> péptido biotinilado biotina-Ahx (extremo C en forma de amida)

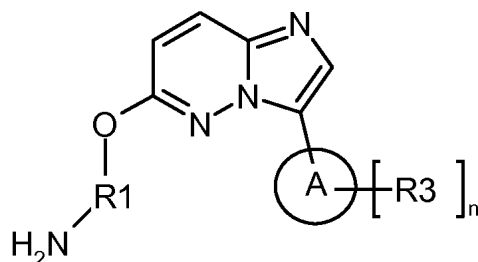
<400> 4

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que:

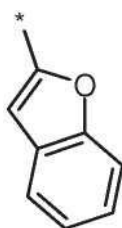
5 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';

15



representa un grupo:



20

en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -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  $C_1-C_6$ ,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R'')R''$ ,  $-SH$ , alquil  $C_1-C_6-S-$ ,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R'')R''$ ,  $-S(=O)(=NR')R''$ ;

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

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

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

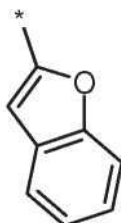
10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R1 representa un grupo alquilo  $C_2-C_6$  lineal, un alquil  $C_1-C_6$  lineal-O-alquilo  $C_1-C_6$  lineal, un alquilo  $C_3-C_6$  ramificado, un cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un alquil  $C_1-C_6$  lineal-cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$  lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con 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  $C_3-C_{10}$  que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(H)R'$ ,  $-C(=O)N(R'')R''$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O'R$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR'$ ,  $-N(R'')R''$ ,  $-N(H)C(=O)R'$ ,  $-N(R')C(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)R'$ ,  $-N(R')S(=O)R'$ ,  $-N(H)S(=O)_2R'$ ,  $-N(R')S(=O)_2R'$ ,  $-N=S(=O)(R')R''$ ,  $-OH$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NH_2$ ,  $-OC(=O)NHR'$ ,  $-OC(=O)N(R'')R''$ ,  $-SH$ , alquil  $C_1-C_6-S-$ ,  $-S(=O)R'$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR'$ ,  $-S(=O)_2N(R'')R''$ ;



25 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

30 R representa un sustituyente seleccionado entre:

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

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

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

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;



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

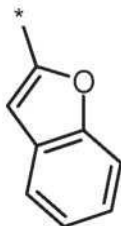
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

5 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, heteroarilo, heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'';



representa un grupo:



20 en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

35 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:

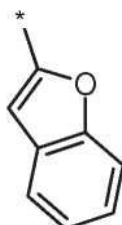
40 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo -NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado

como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, un heteroarilo o un heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R;



5 representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)O'R, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO<sub>2</sub>, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R', -N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OC(=O)R', -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-, -S(=O)R', -S(=O)<sub>2</sub>R', -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR', -S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

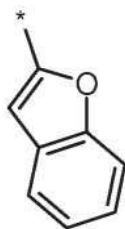
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

25 R1 representa un grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal, un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> ramificado, un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal-cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> o un cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

30 un grupo -NH<sub>2</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> que está opcionalmente conectado como espiro, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente conectado como espiro, arilo, arilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R, un grupo heteroarilo o un heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces independientemente entre sí con R;



representa un grupo:



en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n representa un número entero 0 o 1;

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

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

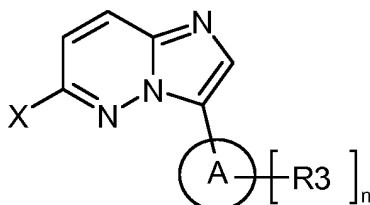
- 4-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]butan-1-amina;  
*trans*-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
*cis*-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
 15 3-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 2-[[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina;  
 2-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina;  
 (2*S*)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;  
 4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]butan-1-amina;  
 20 3-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-metilbutan-1-amina;  
 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina;  
 (2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 25 4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilbutan-2-amina;  
 (2*R*)-2-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 (2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-feniletanamina;  
 (1*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;  
 (1*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;  
 30 (1*S*)-2-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;  
 1-(*trans*-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutil)metanamina;  
 2-(2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etoxi)etanamina;  
*trans*-3-(((3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)ciclobutanamina;  
 (1*R*,2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclohexanamina;  
 35 (1*S*,2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina;  
 saldeácidofórmicode(1*S*,2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina  
 saldeácidofórmicode2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-fenilpropan-1-amina  
 1-(((3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)ciclobutanamina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]hex-5-en-1-amina;  
 40 1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-2-amina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-ciclopropiletanamina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(morfolin-4-il)propan-1-amina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanamina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-4-metilpentan-1-amina;  
 45 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1,3-diamina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(tetrahidrofuran-3-il)etanamina;  
*trans*-3-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
*trans*-3-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
*trans*-3-[[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
 50 *trans*-3-[[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;  
 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-1-amina;

- 1-Ciclopropil-2-[[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]etanamina;  
 (2*R*)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;  
 (2*R*)-1-[[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;  
 5 1-[[3-((3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)oxetan-3-il]metanamina;  
 (2*S*)-1-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;  
 (1*S*)-2-[[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;  
 (2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 (2*R*)-2-[[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 (2*R*)-2-[[3-(5-Metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;  
 10 (2*S*)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-fenilpropan-2-amina;  
 1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]metil)ciclopropanamina;  
 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-fenilpropan-1-amina;  
 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina;  
 15 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(piridin-4-il)propan-1-amina;  
 (2*R*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(piridin-3-il)etanamina;  
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(4-fluorofenil)etanamina;  
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(piridin-2-il)etanamina;  
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(3-isopropoxifenil)etanamina;  
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina;  
 20 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(2,4-difluorofenil)etanamina;  
 (1*S*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-(4-fluorofenil)etanamina;  
 (1*S*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-(4-clorofenil)etanamina;  
 2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-(piridin-3-il)etanamina; y  
 3-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina,  
 25 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.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es trans-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina, 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.
- 30 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2*S*)-1-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina, 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.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-metilbutan-1-amina, 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.
- 35 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina, 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.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina, 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.
- 40 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es trans-3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]metil)ciclobutanamina, 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.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1*S*,2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina, 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.
- 45 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-4-metilpentan-1-amina, 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.
- 50 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-1-amina, 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.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2*R*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-(piridin-3-il)etanamina, 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.
- 55 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1*S*)-2-[[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-

il]oxi)-1-(4-fluorofenil)etanamina, 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.

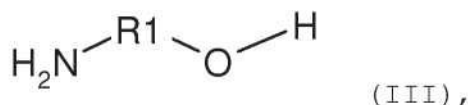
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

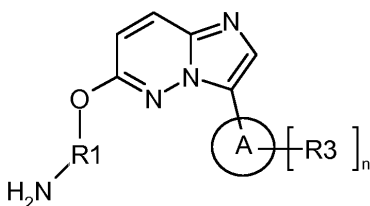


(V)

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



- 15 en la que R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), mencionado anteriormente, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que A, R1, R3 y n se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 20 20. 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 18, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

- 25 21. 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 18, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más primeros ingredientes activos seleccionados entre un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo

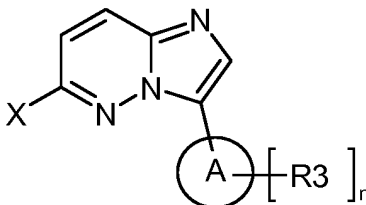
con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y

- uno o más segundos ingredientes activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos anticancerígenos.

23. 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 18, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en el que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediadas por la vía de la MKNK-1, más en particular en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hemático, un tumor sólido o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebral, los tumores en el tórax incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores urológicos incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel y sarcomas, y/o las metástasis de los mismos.

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



(V)

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

26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en el que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediadas por la vía de la MKNK-1, más en particular en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hemático, un tumor sólido y/o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y metástasis cerebral, los tumores en el tórax incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores urológicos incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, y sarcomas, y/o las metástasis de los mismos.