

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 916**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2013 PCT/EP2013/073793**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076162**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2013 E 13795702 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2920176**

54 Título: **Aminoimidazopiridazinas como inhibidores de MKNK1 cinasa**

30 Prioridad:

19.11.2012 EP 12193192

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

18.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZORN, LUDWIG;
EIS, KNUT;
SCHULZE, VOLKER;
SÜLZLE, DETLEV;
PÜHLER, FLORIAN;
LIENAU, PHILIP;
BÖMER, ULF;
PETERSEN, KIRSTIN y
HÄGEBARTH, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 646 916 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aminoimidazopiridazinas como inhibidores de MKNK1 cinasa

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridazina amino-sustituídos de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a compuestos intermediarios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiperproliferativo y/o de angiogénesis, como agente único o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

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

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

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

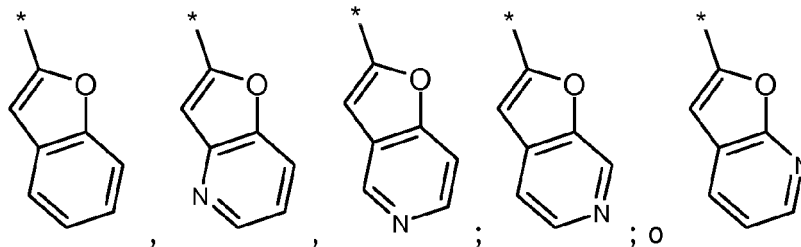
MKNK1 y MKNK2 son las únicas cinasas que fosforilan eIF4E en Ser209. Las tasas de traducción globales no resultan afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha señalado que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación de polisoma (es decir ribosoma múltiple en un solo ARNm) que en última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

- El documento WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas sustituidas como inhibidores de cinasa, en particular inhibidores de PKC (proteína C cinasa), en particular inhibidores PKC theta.
- 5 El documento WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK)/proteína cinasa regulada por señal extracelular cinasa (Erk) (abreviado "MEK"). En particular, el documento WO 2007/025090 A2 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas.
- 10 El documento WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.) se refiere a heterociclos condensados como inhibidores de proteína tirosina cinasa específica de linfocito (abreviado "LCK"). En particular, el documento WO 2007/013673 A1 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas.
- El documento WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG) se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas oxo-sustituidas como inhibidores de cinasa, en particular inhibidores de PKC (proteína C cinasa), en particular inhibidores PKC theta.
- 15 El documento WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.) se refiere a derivados de diazodiazina como inhibidores de cinasa. En particular, el documento WO 2008/025822 A1 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas como inhibidores de cinasa, en particular inhibidores de cinasa inducible de linfocito T (abreviado "Itk").
- El documento WO 2008/030579 A2 (Biogen Idec MA Inc.) se refiere a moduladores de cinasa asociada a receptor de interleucina-1 (IL-1) (abreviado como "IRAK"). En particular, el documento WO 2008/030579 A2 se refiere, entre otros, a imidazo[1,2-b]piridazinas.
- 20 El documento WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.) se refiere, entre otros, a derivados de imidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de proteína cinasa, en particular inhibidores de PIM cinasa.
- El documento WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)) se refiere a imidazopiridazinas como inhibidores de proteína cinasa, tal como, por ejemplo, cinasas de la familia PIM.
- 25 El documento US 4.408.047 (Merck & Co., Inc.) se refiere entre otros a imidazopiridazinas que tienen un sustituyente 3-amino-2-OR-propoxi que tiene actividad bloqueante beta-adrenérgica.
- El documento WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) se refiere a compuestos que contienen inhibidores contra cinasa N-terminal de c-Jun, que son, entre otros, imidazo[1,2-b]piridazinas.
- 30 El documento WO 2008/052734 A1 (Novartis AG) se refiere a compuestos heterocíclicos como agentes antiinflamatorios. En particular, dichos compuestos son, entre otros, imidazo[1,2-b]piridazinas. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ALK-5 y/o ALK-4, y también son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor PI3K, el receptor JAK-2 y el receptor TRK.
- El documento WO 2008/072682 A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited) se refiere a derivado de imidazo[1,2-b]piridazina que tiene acción inhibidora de la producción de TNF-alfa, ejerce un efecto en un modelo patológico de enfermedad inflamatoria y/o enfermedad autoinmune.
- 35 El documento WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.) se refiere a análogos de 6-aminoimidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de Rho-cinasa para el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular.
- El documento WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.) se refiere a derivados heterocíclicos. Los compuestos seleccionados son eficaces para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, tales como, enfermedades relacionadas con el factor de crecimiento de hepatocitos ("HFG").
- 40 En la publicación J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614, se incluye un artículo titulado "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", y desvela, entre otros, imidazo[1,2-b]piridazinas como estructuras inhibidoras utilizadas en el estudio que se describe en la misma.
- 45 En la publicación J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628, se incluye un artículo titulado "Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach", y desvela, entre otros, en la Tabla 1, algunas imidazo[1,2-b]piridazinas específicas como compuestos identificados como inhibidores de MKNK-1.
- 50 En Cancer Res 1 de marzo de 2011, 71, 1849-1857 se incluye un artículo "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", y desvela, entre otros, que el conocido agente antifúngico Cercosporamida es inhibidor de MKNK1.

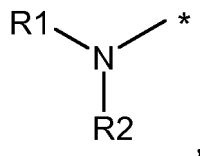
Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no describe los compuestos de aminoimidazopiridazina

amino-sustituídos específicos de fórmula general (I) de la presente invención, como se define en el presente documento, es decir, un resto imidazo[1,2-b]piridazinilo, que contiene:

- en su posición 3, a:



- 5 ;
- en su posición 6, un grupo de estructura:



en la que:

- 10
- * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,
 - R1 representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento, y
 - R2 representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente como se define en el presente documento;

15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo, como se describe y se define en el presente documento, y según se denomina en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

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

20 En particular, sorprendentemente se ha descubierto que dichos compuestos de la presente invención inhiben MKNK-1 cinasa y se pueden usar, por lo tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por

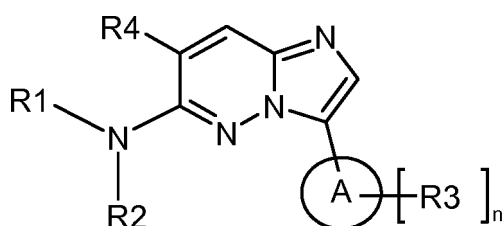
25 MKNK-1 cinasa, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de

30 los mismos.

El estado de la técnica descrita anteriormente no sugiere que los compuestos de aminoimidazopiridazina amino-sustituídos específicos de fórmula general (I) de la presente invención, como se define en el presente documento, sean tan activos como los inhibidores de MKNK-1 cinasa.

Descripción de la invención

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

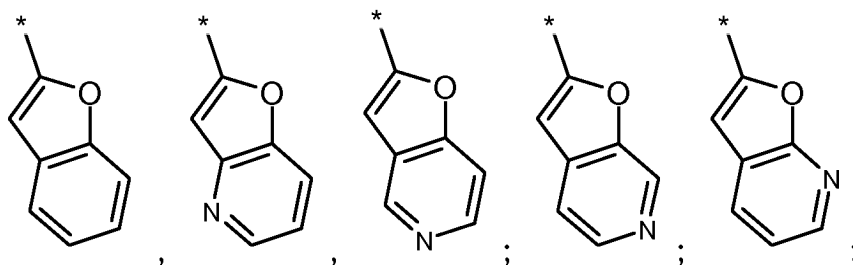


(I)

en los que:



representa un grupo seleccionado de entre:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

- 10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆⁻, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆⁻, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, grupo alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆⁻, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆⁻, cicloalcoxí C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxí C₁-C₃⁻, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

- 30 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆⁻, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆⁻, cicloalcoxí C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxí C₁-C₃⁻, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

$N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, 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- , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R representa un sustituyente seleccionado de:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquil 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, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S- , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;
- 10

R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 ;

- 15 n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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

- 20 La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" se entenderá que se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 25 El término "alquilo C_1-C_6 " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_4 "), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C_1-C_3 "), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

- 30 El término "halo-alquilo C_1-C_6 " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C_1-C_6 " se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C_1-C_6 es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$.

- 35 El término "alcoxi C_1-C_6 " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula $-O$ -alquilo, en la que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho "alcoxi C_1-C_6 " puede contener 1, 2 o 3 átomos de carbono, (un "alcoxi C_1-C_3 ").

- 40 El término "halo-alcoxi C_1-C_6 " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C_1-C_6 es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$ o $-OCH_2CF_3$.

- 45 El término "alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C_1-C_6 , 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 que la expresión "alquilo C_1-C_6 " se ha definido anteriormente, o un isómero del mismo.
- 50

El término "halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 " se entenderá que significa preferentemente un grupo lineal o ramificado, saturado, monovalente alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 es, por ejemplo, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

El término "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno $\text{C}_2\text{-C}_3$ "), entendiéndose de que en caso de que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse o conjugarse, los unos con los otros. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3, 3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

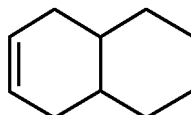
El término "alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ " se entenderá que se refiere preferentemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquino $\text{C}_2\text{-C}_3$ "). Dicho grupo alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1, 1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. Particularmente, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ " se entenderá que se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ "). Dicho grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo de perhidropentalenileno o de decalina. Particularmente, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ ").

El término "cicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_6$ " se entenderá que se refiere preferentemente a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono de fórmula $-\text{O-cicloalquilo}$, en el que el término "cicloalquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo un ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_3$ " se entenderá que significa preferentemente un grupo alcoxi saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo ciclopropilalcoxi, ciclobutilalcoxi, ciclopentilalcoxi, ciclohexilalcoxi, en el que el término "alcoxi" se ha definido anteriormente, o un isómero del mismo.

El término "cicloalqueno $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ " se entenderá que se refiere preferentemente a un anillo de hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



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

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

Particularmente, sin limitarse a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofurano, dioxolino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, pirrolino, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino o tritiano, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo diazepano, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo condensado.

Dicho heterociclo puede ser bicíclico, tal como, sin limitarse a los mismos, 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 de hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene átomo de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazino, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazino, por ejemplo, o, este puede estar benzocondensado, tal como, sin limitarse a los mismos, un anillo dihidroisoquinolino, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", se entenderá que se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆- o halo-alquil C₁-C₆-; siendo posible para dicho grupo heterocicloalqueno que esté unido al resto de la molécula mediante uno de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, 4H-pirano, 2H-pirano, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazino, o puede benzofusionarse.

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

El término "heteroarilo" se entiende que se refiere preferentemente a un sistema anular monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo, que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furano, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, *etc.*, y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, triazino, *etc.*, y derivados benzo de los mismos, tal como, por ejemplo, quinolino, quinazolino, isoquinolino, *etc.*; o azocinilo, indolizino, purino, *etc.*, y derivados bezo de los mismos; o cinolino, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, naftiridino, pteridino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, xantenilo u oxepino, *etc.*

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

El término "C₁-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe

entenderse que dicho término "C₁-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆, más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más particularmente C₁-C₂.

- 5 De forma análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquenilo C₂-C₆" y "alquinilo C₂-C₆", debe entenderse como que significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₂-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

- 10 Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C₃-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

- 15 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias existentes y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

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

- 25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende como que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente una, dos, tres o cuatro, más particularmente una, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

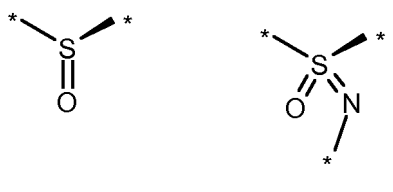
- 30 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente del número de masa normal o predominantemente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Tritiado y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia, tales como procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

- 40 Cuando la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, esto se considera que también se refiere a un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

- 45 Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

- 55 Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tal como un grupo asimétrico sulfoxido o sulfoximina, de estructura:



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

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

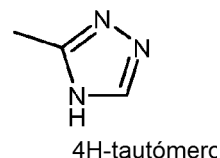
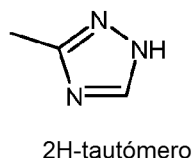
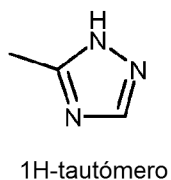
Son compuestos preferidos, aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o racémicos, o mezclas diastereoméricas de los compuestos de la presente invención se incluyen también dentro del ámbito de la presente invención.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

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y canforsulfónico. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Se fabrican columnas de HPLC quiral adecuadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables habitualmente. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivación son también útiles. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo por síntesis quirales, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

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

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de 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 de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, concretamente:



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

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

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos según se desvelan en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente

aceptables, y coprecipitados.

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

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

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

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

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable de manera adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que ofrece un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con *N*-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitlohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; bromuros y yoduros; dialquilsulfatos como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende como que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo de un ser humano o animal para producir el alcohol o ácido precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular bencil ésteres, alcóximetil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo metoximetilo, alcanoiloximetil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, cicloalcoxi C₃-C₈-carboniloxi-alquil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxoleno-2-onilmetil ésteres, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxoleno-2-onilmetilo; y alcóxicarboniloxietil C₁-C₆ ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se degradan para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y fenilacetilo y benzoílo sustituido, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoílo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-

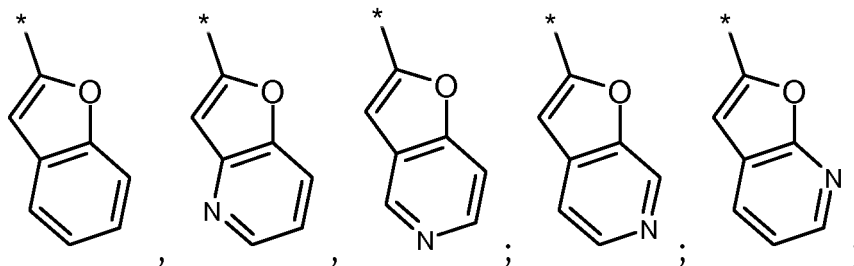
alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención incluye todos estos ésteres.

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH₂)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆⁻, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; arilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆⁻, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, grupo alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆⁻, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆⁻, cicloalcoxí C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxí C₁-C₆⁻, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

R' y R" representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆;

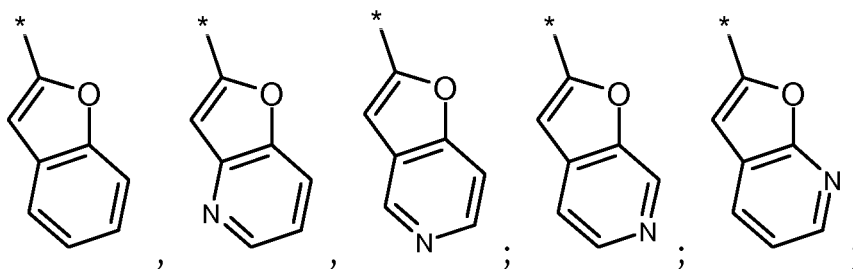
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; arilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, grupo alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, -NHR', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆, cicloalcoxí C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxí C₁-C₃;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

R' y R" representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆;

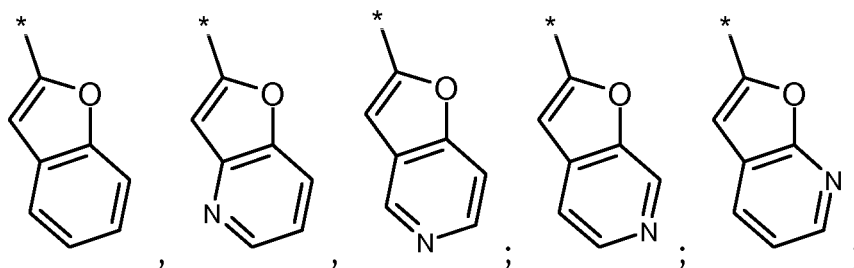
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

10 R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C1-C3, haloalquil C1-C3-, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH2, -NH2, -NHR', -N(R')R'', alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

20 R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-, -NHR', -OH, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6-, cicloalcoxi C3-C6, cicloalquil C3-C6-alcoxi C1-C3-;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

35 R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-;

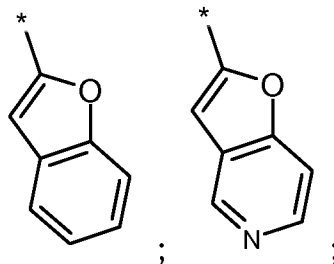
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



5

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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

10 un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

15 un grupo alcoxi C1-C6-, cicloalcoxi C3-C6, cicloalquil C3-C6-alcoxi C1-C3-, -NHR', -OH

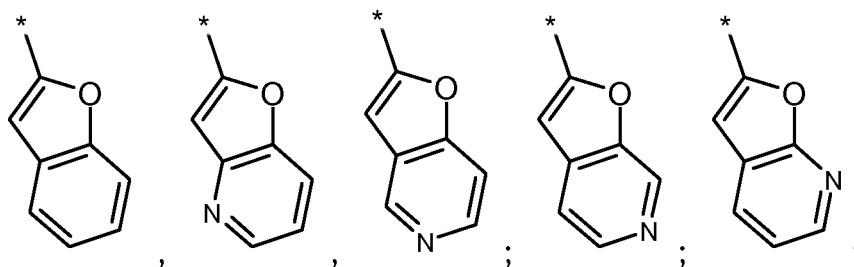
R4 representa un átomo de hidrógeno; n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-.

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

R1 representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxí y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-.

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

R2 representa un átomo de hidrógeno.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆-, cicloalcoxí C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxí C₁-C₃-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

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

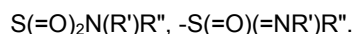
R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆-, -OC(=O)R', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxí C₁-C₆, haloalcoxí C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.



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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

- 15 R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre: alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-.

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

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

- 20 R₄ representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

- 25 R₃ representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-, -NHR'.

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

- 30 R₃ representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

n representa un número entero de 0 o 1.

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

R₁ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

- 40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-.
- 45

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

R₁ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces

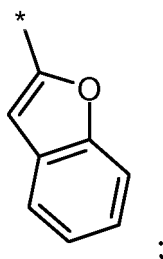
con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

- 5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-.

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



representa un grupo seleccionado de entre:

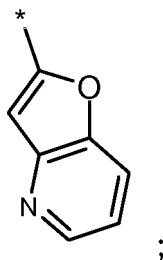


en la que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de entre:

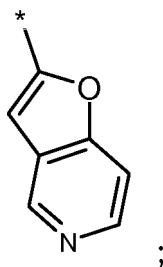


en la que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de entre:

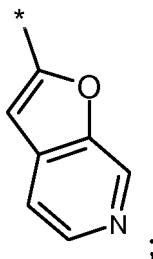


en la que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de entre:

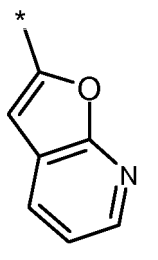


en la que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH₂)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que están conectados como espiro, arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R;

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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

- 5 arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R;

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

- 10 R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo alcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-, OH-, -NHR'-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo cicloalcoxi C₃-C₆-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-.

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

- 25 R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo OH-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

- 30 un grupo -NHR'-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo alcoxi C₁-C₆-.

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

R4 representa un átomo de hidrógeno.

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

- 40 n representa un número entero de 0.

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

n representa un número entero de 1.

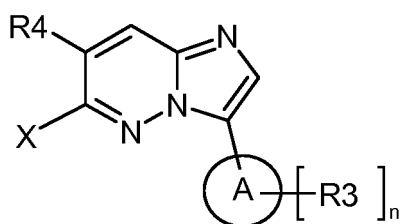
En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos o mezcla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

5 Debe apreciarse 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), anteriormente.

Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, más adelante.

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

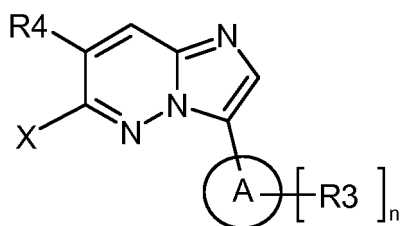
De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención desvela compuestos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



(V)

15 en la que A, R3, R4 y n son como se define para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, 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.

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



(V)

20 en la que A, R3, R4 y n son como se define para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, 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, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

25 SECCIÓN EXPERIMENTAL

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

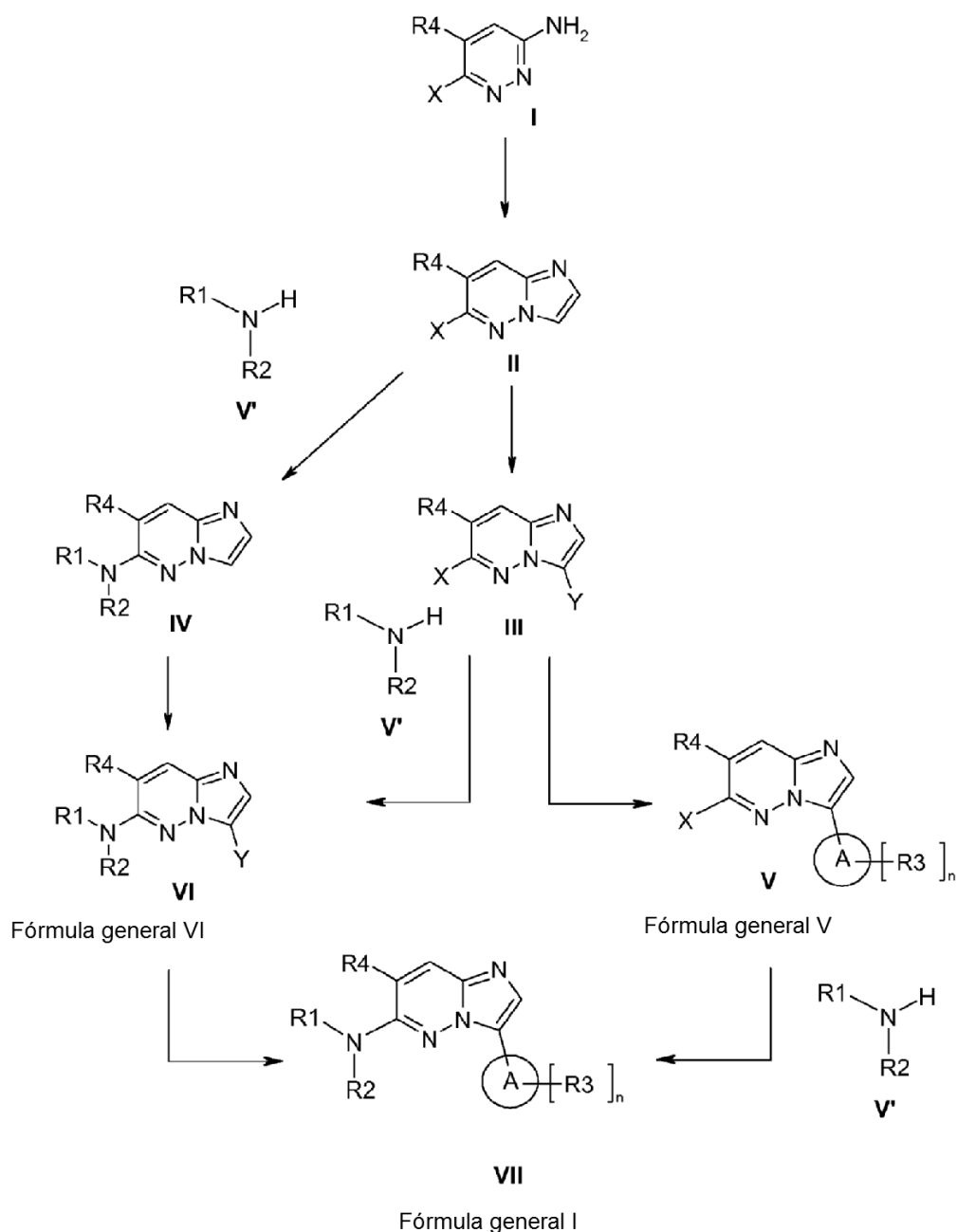
Abreviatura	Significado
BINAP	(+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
NaO ^t Bu	terc-butanolato sódico

(continuación)

Abreviatura	Significado
RMN	resonancia magnética nuclear
EM	espectroscopía de masas
Tr	tiempo de retención
h	horas
min	minutos
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
ta	temperatura ambiente
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento

El Esquema 1 y los procedimientos que se describen a continuación ilustran las rutas de síntesis generales de los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no se pretende que sean limitativos. Resulta evidente para los expertos en la técnica que el orden de las transformaciones como se ilustra en el Esquema 1 puede modificarse de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones ilustradas en el Esquema 1 y el Esquema 2 no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴ o A puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos para el experto en la técnica (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Además, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin que se realice tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, en una reacción de "una etapa", como se conoce bien por el experto en la técnica.

Esquema 1:



La preparación de compuestos puede realizarse como se indica a continuación:

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

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

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

A4) el producto de la fase A3 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general I,
o

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

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

B3) el producto de la fase B2 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general V,

B4) el producto de la fase B3 se convierte en el compuesto de acuerdo con la fórmula general I,
o

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

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

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

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

Dichas reacciones pueden realizarse como se indica a continuación:

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

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

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

15 A4) el producto de la fase A3 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico o un estannano que está sustituido por el radical A-[R3]_n para dar el compuesto de acuerdo con la fórmula general I,
o

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

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

20 B3) el producto de la fase B2 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico que está sustituido por el radical A-[R3]_n para dar el compuesto V,

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

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

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

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

30 C4) el producto de la fase C3 se hace reaccionar, por ejemplo, con un ácido borónico o un estannano que está sustituido por el radical A-[R3]_n para dar el compuesto de acuerdo con la fórmula general I.

Preferentemente, los compuestos de la invención se preparan según la ruta de síntesis B1-B4.

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

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

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

La reacción para dar el compuesto intermedio 3-bromo (fases A2, B2 y C3) puede tener lugar introduciendo el

compuesto precursor en cloroformo y añadiendo la N-bromosuccinimida de -5 a 30 °C, en particular de 0 a 10 °C, seguido de una reacción durante 1 hora a 2 días, en particular de 5 a 15 horas, de 0 a 30 °C, en particular de 15 a 25 °C. Sin embargo, los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocerán rutas de síntesis alternativas para preparar los intermediarios 3-halo de la invención. Las fases A4, B3 y C4 se pueden realizar, por ejemplo, introduciendo el compuesto precursor en dimetoxietano y añadiendo un ácido borónico en presencia de una fuente de paladio (0), por ejemplo, bis(dibencilidenacetona)paladio(0), de un ligando, por ejemplo, tri-o-tolilfosfina y de una base, por ejemplo bicarbonato sódico, y por calentamiento a reflujo durante 5 a 40 horas, en particular de 10 a 20 horas.

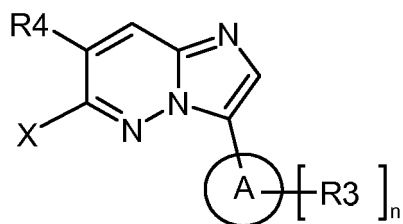
En los casos en que no se describa la preparación de los compuestos de partida, éstos serán conocidos o se podrán preparar de manera análoga a los compuestos conocidos o según los procedimientos descritos en el presente documento.

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

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

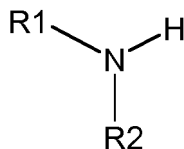
Los compuestos de fórmula general I en la que A, R¹, R², R³, R⁴ y n tienen el significado que se da para la fórmula general (I), se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos representados en el Esquema 1. El Esquema 1 ilustra las rutas principales que permiten variaciones en A, R¹, R², R³, R⁴ y n en las diferentes fases de la síntesis. Sin embargo, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común del experto en la técnica de síntesis orgánica.

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



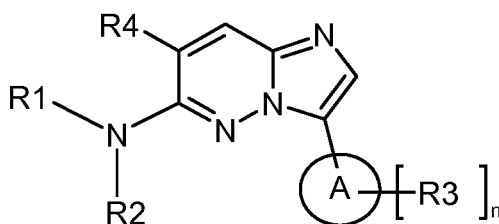
(V)

en la que A, R³, R⁴ y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) 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, un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (V'):



(V'),

en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), anteriormente, dando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

Parte general

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

5 Se realizó la liofilización en un liofilizador Christ Gamma 1-20.

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

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1:

10 Instrumento: Waters Acquity UPLCMS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 % gradiente: de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD

Procedimiento 2:

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

Procedimiento 3:

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

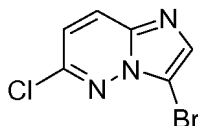
Procedimiento 4:

25 Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % en vol. (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 0-1,6 min de B al 1-99 %, de 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD

Intermedios

Intermedio 1

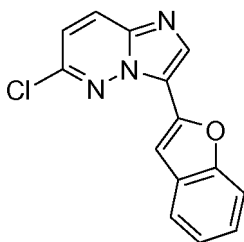
3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina



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

Intermedio 2

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

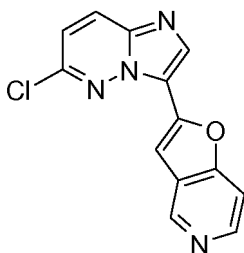


Se suspendieron 13,9 g (59,8 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina en 508 ml de 1,4-dioxano. Se añadieron 10,1 g (62,8 mmol) de ácido 2-benzofuranilborónico, 2,76 g (2,29 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 19,0 g (179 mmol) de carbonato sódico. La mezcla obtenida se calentó 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 capas 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 eliminó por filtración y se secó al vacío, produciendo 5,42 g (44 %) del compuesto del título en forma de un material sólido.
- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 7,23 - 7,40 (2H), 7,51 (1H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,77 (1H), 8,33 - 8,40 (2H). CLEM (Método 1): Tr = 1,35 min; EM (ESIpos) m/z = 270 [M+H]⁺.

Intermedio 3

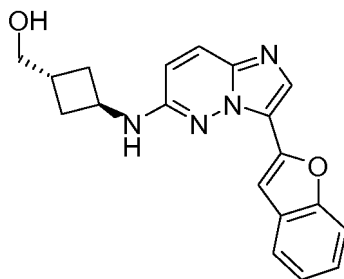
6-Cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



- 15 Se preparó 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de forma análoga al intermedio 2 partiendo de 314 mg (1,35 mmol) del intermedio 1, produciendo un 62 % de un material sólido. CLEM (Método 2): Tr = 0,60 min; EM (ESIpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

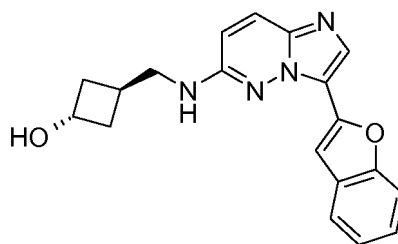
(*trans*-3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclobutil)metanol



- 20 Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, 183,7 mg (1,34 mmol) de (*trans*-3-aminociclobutil)metanol y 415 mg (3,00 mmol) de carbonato potásico en 4,0 ml de butan-1-ol durante 48 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 6 mg (3 %). LC-MS (Método 2): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,03-2,12 (2H), 2,28-2,37 (2H), 2,38-2,46 (1H), 3,55-3,61 (2H), 4,32-4,43 (1H), 4,63-4,69 (1H), 6,73-6,79 (1H), 7,24-7,37 (2H), 7,52-7,57 (1H), 7,58-7,64 (2H), 7,67-7,72 (1H), 7,80-7,85 (1H), 7,90-7,95 (1H).

Ejemplo 2

trans-3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)metil)-ciclobutanol



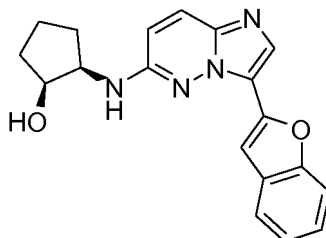
Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, 183,7 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-(aminometil)ciclobutanol (1:1) y 415 mg (3,00 mmol) de carbonato potásico en 4,0 ml de butan-1-ol durante 48 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 7,0 mg (4%).

5 LC-MS (Método 2): Tr = 0,90 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,95-2,05 (2H), 2,10-2,19 (2H), 2,52-2,60 (1H), 3,41-3,48 (2H), 4,28-4,38 (1H), 4,94-5,00 (1H), 6,77-6,82 (1H), 7,21-7,35 (3H), 7,54-7,57 (1H), 7,59-7,65 (1H), 7,67-7,73 (1H), 7,78-7,84 (1H), 7,90-7,95 (1H).

Ejemplo 3

10 **(1*S*,2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino]ciclopentanol**



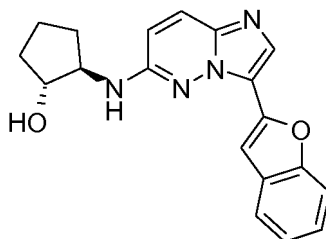
Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina, 183,7 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (1:1) y 186,9 mg (2,23 mmol) de carbonato ácido sódico en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 20 mg (11%).

15 LC-MS (Método 2): Tr = 1,01 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,54-2,12 (6H), 3,96-4,08 (1H), 4,29-4,36 (1H), 4,70-4,76 (1H), 6,90-6,97 (1H), 6,99-7,05 (1H), 7,20-7,32 (2H), 7,47-7,51 (1H), 7,56-7,61 (1H), 7,64-7,70 (1H), 7,74-7,80 (1H), 7,87-7,91 (1H).

Ejemplo 4

20 **(1*R*,2*R*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino]ciclopentanol**



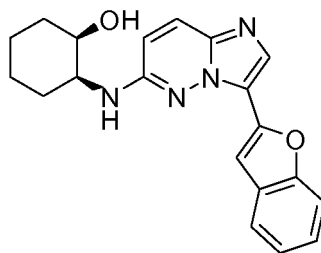
Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 183,7 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol (1:1) y 186,9 mg (2,23 mmol) de carbonato ácido sódico en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 33 mg (18%).

25 LC-MS (Método 2): Tr = 0,94 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,51-1,64 (2H), 1,66-1,91 (3H), 2,22-2,31 (1H), 3,95-4,02 (1H), 4,11-4,16 (1H), 4,81-4,84 (1H), 6,77-6,81 (1H), 7,14-7,18 (1H), 7,24-7,34 (2H), 7,59-7,63 (1H), 7,64-7,68 (1H), 7,77-7,83 (2H), 7,92-7,94 (1H).

Ejemplo 5

30 **(1*R*,2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino]ciclohexanol**



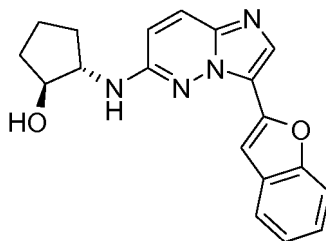
Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol (1:1) y 0,48 ml (2,78 mmol) de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 19 mg (10 %) de producto.

LC-MS (Método 2): Tr = 1,08 min; EM (ESIpos) m/z = 349 [M+H]⁺.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,40-1,52 (2H), 1,63-1,87 (6H), 3,88-3,94 (1H), 4,13-4,17 (1H), 4,70-4,74 (1H), 6,95-7,02 (2H), 7,27-7,31 (1H), 7,32-7,36 (1H), 7,52-7,54 (1H), 7,62-7,66 (1H), 7,68-7,72 (1H), 7,80-7,84 (1H), 7,93 (1H).

Ejemplo 6

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



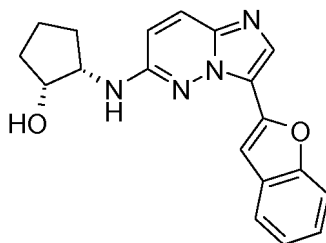
Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 183,7 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol (1:1) y 186,9 mg (2,23 mmol) de carbonato ácido sódico en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 29 mg (16 %) del compuesto.

LC-MS (Método 2): Tr = 0,93 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,47-1,91 (5H), 2,18-2,32 (1H), 3,92-4,01 (1H), 4,08-4,15 (1H), 4,78-4,82 (1H), 6,73-6,79 (1H), 7,10-7,16 (1H), 7,20-7,32 (2H), 7,56-7,66 (2H), 7,74-7,82 (2H), 7,88-7,92 (1H).

Ejemplo 7

(1*R*,2*S*)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino]ciclopentanol



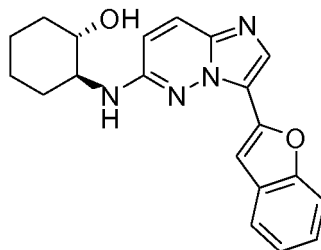
A 0-5 °C, se añadieron 153,1 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol (1:1) a 89 mg (2,23 mmol) de hidruro sódico (60 % en aceite) en 7,5 ml de DMF anhidra. Después de 5 min de agitación, se añadieron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se eliminó y se agitó durante una noche a ta.

La mezcla de reacción se vertió en una 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 por HPLC, proporcionando 20 mg (11%) del producto.

LC-MS (Método 2): Tr = 0,92 min; EM (ESIpos) m/z = 335 [M+H]⁺.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,53-2,12 (6H), 3,96-4,08 (1H), 4,29-4,37 (1H), 4,69-4,76 (1H), 6,90-6,97 (1H), 6,99-7,05 (1H), 7,20-7,32 (2H), 7,48-7,51 (1H), 7,56-7,61 (1H), 7,65-7,70 (1H), 7,75-7,80 (1H), 7,87-7,91 (1H).

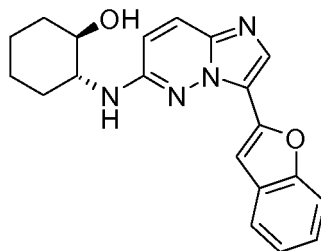
Ejemplo 8

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

Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol (1:1) y 0,48 ml (2,78 mmol) de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 15 mg (8%) de producto.

LC-MS (Método 2): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos) m/z = 349 [M+H]⁺.

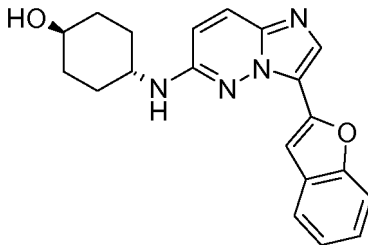
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,19-1,27 (1H), 1,31-1,39 (1H), 1,40-1,51 (2H), 1,71-1,80 (2H), 1,96-2,02 (1H), 2,33-2,39 (1H), 3,51-3,57 (1H), 3,63-3,69 (1H), 4,73-4,75 (1H), 6,86-6,90 (1H), 7,13-7,17 (1H), 7,28-7,31 (1H), 7,32-7,36 (1H), 7,58-7,60 (1H), 7,63-7,66 (1H), 7,68-7,71 (1H), 7,81-7,84 (1H), 7,92-7,96 (1H).

Ejemplo 9**(1R,2R)-2-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]amino]ciclohexanol**

Se agitaron 150 mg (0,56 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 168,7 mg (1,11 mmol) de clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclohexanol (1:1) y 0,48 ml (2,78 mmol) de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en 5,0 ml de butan-1-ol durante 72 h a 150 °C. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC, produciendo 16 mg (8%) de producto.

LC-MS (Método 2): Tr = 1,04 min; EM (ESIpos) m/z = 349 [M+H]⁺.

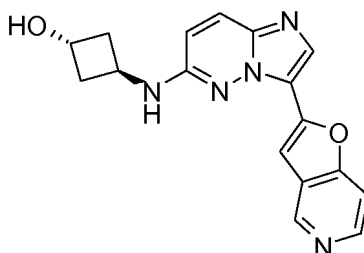
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,19-1,27 (1H), 1,31-1,39 (1H), 1,40-1,50 (2H), 1,71-1,80 (2H), 1,96-2,02 (1H), 2,34-2,39 (1H), 3,51-3,57 (1H), 3,63-3,69 (1H), 4,73-4,75 (1H), 6,86-6,90 (1H), 7,13-7,16 (1H), 7,28-7,31 (1H), 7,32-7,36 (1H), 7,58-7,60 (1H), 7,63-7,66 (1H), 7,68-7,71 (1H), 7,81-7,84 (1H), 7,93-7,95 (1H).

Ejemplo 10***trans*-4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]amino]ciclohexanol**

A una mezcla de 40,5 mg (0,15 mmol) de 3-(1-benzofur-2-il)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina y 25 mg (0,195 mmol) de diisopropiletilamina en 1 ml de 1-butanol se le añadieron 24 mg (0,22 mmol) de *trans*-4-aminociclohexan-1-ol en 0,3 ml de NMP. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h. Se añadieron 19 mg (0,16 mmol) de *trans*-4-aminociclohexan-1-ol en 0,2 ml de NMP y la agitación a 120 °C continuó durante 8 h. De nuevo, se añadieron 19 mg (0,16 mmol) de *trans*-4-aminociclohexan-1-ol en 0,2 ml de NMP y la agitación a 120 °C continuó durante 8 h.

La mezcla resultante se concentró por evaporación hasta un volumen de aprox. 1 ml. Se añadió DMSO para dar como resultado un volumen total de 2 ml. La mezcla resultante se purificó por medio de HPLC preparativa, produciendo 7 mg (15 %) del compuesto del título en forma de un material sólido.

CLEM (Método 3): Tr = 0,91 min; EM (ESIpos) m/z = 349 [M+H]⁺.

Ejemplo 11***trans*-3-[[3-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino]ciclobutanol**

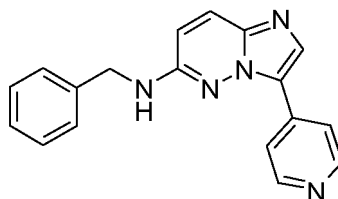
5 A una solución agitada de 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (70 mg) en 1-butanol (3 ml) se le añadieron *trans*-3-aminociclobutanol (128 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml), y la mezcla se calentó a 180°C en un horno microondas durante 36 horas.

La cromatografía sobre gel de sílice seguida de cromatografía sobre fase amino-gel de sílice dio un sólido que se trituró con diclorometano, dando 18 mg del compuesto del título.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 2,17-2,42 (4H), 4,19-4,44 (2H), 5,15 (1H), 6,76 (1H), 7,52-7,61 (2H), 7,67 (1H), 7,82 (1H), 7,95 (1H), 8,44 (1H), 8,98 (1H).
CLEM (Método 2): Tr = 0,52 min; EM (ESIpos) *m/z* = 322 [M+H]⁺.

Compuestos de referencia**Ejemplo R1, Procedimiento B*****N*-Bencil-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina**

15 (Ejemplo 102 del documento WO 2007/013673)



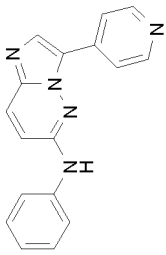
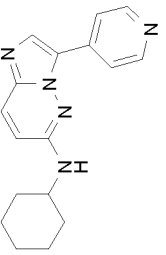
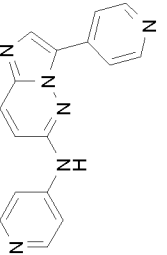
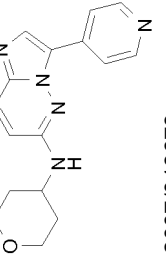
Se calentaron 70 mg (0,26 mmol, 80 % de pureza) de 6-cloro-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina, 42 mg (0,39 mmol) de bencilamina, 4,8 mg (0,005 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, 6,5 mg (0,01 mmol) de (Rac)-BINAP y 50 mg (0,52 mmol) de NaO^tBu a 100 °C durante una noche en 2 ml de DMF.

20 El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron, el producto en bruto obtenido se purificó por medio de HPLC, produciendo 31 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un material sólido.

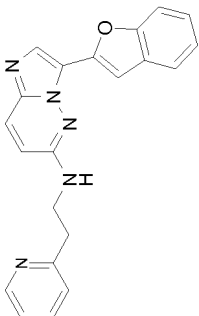
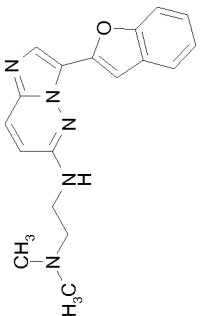
¹H-RMN 300 MHz, Chloroform-*d*, δ [ppm] = 4,64 (2H), 4,85-4,95 (1H), 6,59 (1H), 7,30-7,49 (4H), 7,75 (1H), 7,90 (2H), 7,97 (1H), 8,60 (2H).
25 LC-MS (Método 1): Tr = 0,64 min; EM (ESIpos) *m/z* = 302 [M+H]⁺.

Los compuestos de referencia enumerados en la tabla 2 se prepararon de forma análoga al procedimiento B.

Tabla 2

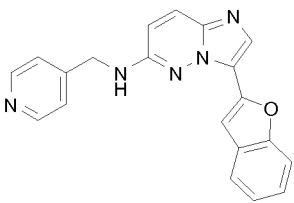
Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN	CLEM Tr [min] (Método)	CLEM EM (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
R2	 WO 2007/013673 Ejemplo 47	N-Fenil-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	300 MHz Cloroformo-d, δ [ppm] = 6,67 (1H), 6,81 (1H), 7,13-7,22 (1H), 7,37-7,47 (2H), 7,51-7,58 (2H), 7,86 (1H),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

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN	CLEM Tr [min] (Método)	CLEM EM (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
R6	 WO 2007/025540 Ejemplo 5, 18	3-(1-Benzofuran-2-yl)-N-[2-(pyridin-4-ylethyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]amina	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 3,21 (2H), 3,75-3,86 (2H), 6,79(1 H), 7,25-7,35 (3H), 7,37(1 H), 7,43 (1H), 7,60-7,66 (2H), 7,73 (1H), 7,74-7,79 (1H), 7,83 (1H), 7,95 (1H), 8,60-8,64 (1H)	0,85 (2)	356	6
R7	 WO 2007/025540 Ejemplo 5, 250	N'-[3-(1-Benzofuran-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 2,32 (6H), 2,67 (2H), 3,54 (2H), 6,87 (1 H), 7,27 (3H), 7,61-7,65 (2H), 7,67 (1H), 7,83 (1H), 7,94 (1H)	0,72 (2)	322	28

El compuesto de referencia dado en la tabla 3 se preparó de forma análoga al procedimiento B. El tiempo de retención indicado en la tabla 3 se generó usando LCMS Método 2.

Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H-RMN	Tr de CLEM [min]	CLEM EM (IENpos) m/z [M+H] ⁺	Rendimiento [%]
R8	 WO 2007/025540 Ejemplo 5,85	3-(1-Benzofuran-2-yl)-N-(piridin-4-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 4,66 (2H), 6,93 (1H), 7,08 (1H), 7,28 (2H), 7,49-7,53 (2H), 7,56-7,60 (1H), 7,61-7,66 (1H), 7,88-7,93 (2H), 7,96 (1H), 8,53-8,59 (2H)	0,76	342	11

- Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal según se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia. De forma análoga, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento que sea conocido para el experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

- La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistente con la actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario atribuible al portado no vicié los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente eficaces bien conocidos en la materia que usan cualquiera de las formas eficaces de dosificación unitaria convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

- Para administración oral, los compuestos se pueden formular 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 los procedimientos conocidos en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser una cápsula que puede ser del tipo común de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

- En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden comprimir con bases de 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 destinados a ayudar a la disgregación y disolución del comprimido tras la administración tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y punzones del comprimido, por ejemplo,

- talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, colorantes, agentes de color, y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o aromatizante de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquida oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.
- Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.
- Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.
- Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en, preferentemente, 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 azucaradas relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como polietilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.
- Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos de origen de petróleo, 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, petrolato 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 metal alcalino, amonio, y trietanolamina de ácido graso y 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, alquilo, arilo, y sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno o copolímeros de óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.
- Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Los conservantes y los tampones también se pueden usar ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés hydrophile-lipophile balance) preferentemente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación preferentemente oscila desde aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.
- Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usado en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos

grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formado por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfatido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución estéril inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico por vía parenteral. Los diluyentes o solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. A tal fin, puede emplearse cualquiera aceite blando y fijo, incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar 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 el suministro de los agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, presentada el 11 de Junio de 1991, incorporado en el presente documento por referencia). Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

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

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica para el paciente mediante un dispositivo de suministro mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de suministro mecánico para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocido en la materia. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para puentear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de suministro implantables, usados para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales de composición farmacéuticamente aceptables, referidos de manera general como vehículos o diluyentes, tal como se necesite o se desee. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiada. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 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 comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen:

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

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

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

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ y

CCIF₃)

agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

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

10 **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, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

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

15 **agentes de vehículo** (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 cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)

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

20 **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 Naranja N.º 5, D&C Rojo N.º 8, caramelo y rojo óxido férrico);

agentes clarificantes (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 sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

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

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

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

agentes de levigación (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);

30 **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 ungüentos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);

35 **potenciadores de penetración (suministro transdérmico)** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes de grasas saturadas o insaturadas, ésteres de grasas saturadas o insaturadas, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados del fosfatidil, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);

40 **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 potable, agua para inyecciones, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

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

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

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

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

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

anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

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

15 **agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

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

20 **disgregantes de comprimidos** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidón);

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

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

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

agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen pero no se limiten a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

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

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

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

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

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

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

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

45 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención
5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica
4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

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

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

Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Cápsulas/comprimidos de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para disolución inmediata y suministro del medicamento. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos del fármaco se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Terapias de combinación

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

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

- uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, y
- uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes anticancerosos quimioterapéuticos.

El término "agentes anticancerosos quimioterapéuticos", incluye, pero sin limitación:

1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoina, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, KIA 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, clometina, cisplatino, cladribina, ácido clodónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprolol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostana, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia génica p53,

paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina, o una combinación de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasin, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatin, acetato de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileukin difitox, depomedrol, desloreline, dextrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatina, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidronico, etopophos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histreline, hycamtin, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiaurea, ibritumomab tiuxetan, 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, kytril, lapatinib, sulfato de lentinán, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroid, levoxyl, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxalplatino, paclitaxel, pediaped, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, permarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de rhenio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, synthroid, tamoxifeno, tamsulosin, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, viruzilin, zinecard, estimalámero de zinostatina, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifene, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, DSLIM, dutasteride, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, dihidrocloruro de histamina, implante de hidrogel de histreline, DOTMP de holmio-166, ácido ibandrónico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafareline, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vaporetida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Los agentes antihiperproliferativos que se pueden añadir a la composición incluyen pero no se limitan a compuestos enumerados en los regímenes de fármacos de quimioterapia para el cáncer en la 11ª Edición Índice de Merck, (1996), que se incorpora en la presente por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos cuyo uso está admitido para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición), editor Molinoff y col., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente por referencia, tales como inoglutetimida,

L-asparaginasa, azatioprina, cladribina de 5-azacitidina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinonil adenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalano, mitotano, paclitaxel, pentostatina, *N*-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con agentes terapéuticos proteínicos. Tales agentes terapéuticos proteínicos para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma), anticuerpos monoclonales supraagonistas, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukin diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasemina, rinfabato de mecasemina, oprelvekina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, agentes radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna de NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna de Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab enlazado con radioisótopos que emiten partículas alfa, EM-1421, vacuna de HyperAcute, celmoleucina de tucotuzumab, galiximab, HPV-16-E7, Javelin-cáncer de próstata, Javelin-melanoma, vacuna de NY-ESO-1, vacuna de EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besutodox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacunas, CTP-37, efungumab o ¹³¹I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como el agente terapéutico proteínico incluyen, pero sin limitación, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromonab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab y infliximab.

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

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

- uno o más compuestos de fórmula general (I), anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos;
- y
- uno o más agentes seleccionados de: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, lapatinib, sunitinib, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalano; 5-fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; y antiandrógeno, tal como Flutamida, acetato de ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado del platino, tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituzimab.

Los compuestos de la invención también pueden estar junto con agentes de la angiogénesis, tal como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o anti-hormonas o inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas.

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

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes en solitario,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera mejor en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y otras ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes 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 de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o

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

Procedimientos de sensibilización de las células a la radiación

En una realización diferente 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 del tratamiento de radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible al daño del ADN y la muerte celular de lo que sería la célula 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 lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para destruir una célula, en el que a una célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con radioterapia convencional.

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

En una realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un agente de daño de 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 de daño de ADN para eliminar a la célula. Los agentes de daño de ADN útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se elimina una célula tratando a la célula con al menos un procedimiento para provocar o inducir daño de ADN. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, la activación de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se inhibe la vía, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño en el ADN. A modo de ejemplo no limitante, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, previniendo de este modo la reparación de daño en ADN y dando como resultado la acumulación anómala de daño de ADN en una célula.

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

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

Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben MKNK-1 y se pueden usar, por tanto, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

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

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

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

Las enfermedades a las que se hace referencia en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

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

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

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular y/o para producir apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesite, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es 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 la próstata (HBP), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. 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.

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

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo del cerebro y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

45 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, de estómago, de páncreas, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares.

50 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares humano.

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

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y

colangiocarcinoma hepatocelular.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de las células de Merkel y cáncer de piel sin melanoma.

5 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

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

10 Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

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

15 La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, por ejemplo, para la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la afección de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasa

20 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad anómala de cinasa mitógena extracelular, incluyendo, aunque no de forma limitativa, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjertos, choque séptico o asma.

25 Las cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tales trastornos, incluyendo aquellas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de antecedentes anteriormente. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

30 La frase "actividad de cinasa anómala" o "actividad de tirosina cinasa anómala", incluye cualquier expresión o actividad anómala de los genes que codifican la cinasa o de los polipéptidos que codifican. Los ejemplos de tal actividad anómala, incluyen, pero sin limitación, sobre-expresión del gen o polipéptido; amplificación génica; mutaciones que producen actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones génicas, deleciones, sustituciones, adiciones, etc.

35 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad de cinasa, especialmente de cinasa mitógena extracelular, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo, y formas diaestereoisoméricas del mismo. La actividad cinasa puede inhibirse en las células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, especialmente un paciente humano que necesite tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

40 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anómala.

45 La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser deletérea para un organismo. Una serie de afecciones patológicas se asocian con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana isquémica, y retinopatía de la 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 [AMD; véase, Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis de la endoprótesis, reestenosis del injerto vascular, etc. Además, el aumento del suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, fomenta el crecimiento, lo que lleva a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Por otra parte, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, fomentando la metástasis y la consecuente proliferación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; mediante la inhibición, el bloqueo, reducir, la disminución, etc. de la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales

tipos celulares.

Dosis y administración

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

La cantidad total de principio activo a administrar variará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Las pautas de dosificación clínicamente útiles variarán desde una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" en el que un paciente no se medica con un fármaco durante un determinado período de tiempo, puede ser beneficioso para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de las técnicas de infusión serán preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario medio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario medio será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario medio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará dependiendo de la naturaleza y gravedad de la afección según lo determinado por el médico de asistencia, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo se puede determinar por los expertos en la materia usando pruebas de tratamiento convencionales.

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

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

Los procedimientos para probar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

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

Ensayos biológicos:

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en el que

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de ensayar una o más lotes sintéticos.

Ensayo de MKNK1 cinasa

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

- 5 Una proteína de fusión recombinante de Glutathion-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de acceso BAA 19885.1), expresada en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía de afinidad en Glutathion-sepharose, se adquirió en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRKSLKG (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).
- 10 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditioneitol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (0,1 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 45 minutos a 22 °C. La concentración de MKNK1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,05 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo de proteína anti-ribosómica 1 nM S6 (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).
- 25 La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron 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 dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores CI50 se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1: CI50 de MKNK1

Ejemplo Número	CI ₅₀ MKNK1 (ATP 10 µM) [nM]
1	8
2	9
3	10
4	14
5	42
6	22
7	24
8	126
9	318
10	12
11	14
R1	181
R2	64
R3	118
R4	245
R5	192

(continuación)

Ejemplo Número	Cl ₅₀ MKNK1 (ATP 10 µM) [nM]
R6	17
R7	11
R8	23

Ensayo alta concentración de ATP de MKNK1 cinasa

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

Una proteína de fusión recombinante de Glutathion-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de acceso BAA 19885.1), expresada en células de insecto utilizando sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía de afinidad en Glutathion-sepharose, se adquirió en Carna Biosciences (producto n.º 02-145) y se utilizó como enzima. Como sustrato para la reacción de cinasa, se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRKSLKG (extremo C en forma amida), que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditioneitol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y el sustrato (0,1 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 22 °C. La concentración de MKNK1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo de proteína anti-ribosómica 1 nM S6 (pSer236) de Invitrogen [# 44921G] y proteína G marcada con LANCE EU-W1024 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (por ejemplo, 20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar dependiendo de la pipeta utilizada) en valores duplicados para cada concentración y los valores de Cl₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 2: Cl₅₀ de alta concentración de ATP de MKNK1

Ejemplo Número	Cl ₅₀ MKNK1 (ATP 2 mM) [nM]
1	11
2	21
3	30
4	41
5	49
6	52
7	66
8	94
9	210
10	31
11	52

(continuación)

Ejemplo Número	Cl ₅₀ MKNK1 (ATP 2 mM) [nM]
R1	370
R2	170
R3	230
R4	810
R5	480
R6	250
R7	13
R8	34

Ensayo cinasa CDK2/CycE

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

- 5 Las proteínas de fusión recombinante de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad por Glutation-Sepharose, se adquirieron en ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción cinasa se usó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede comprar, por ejemplo, de la compañía ERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).
- 10 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, ortovanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del
- 15 comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (1,25 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la
- 20 adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB de (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado 1,2 nM LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa, se puede usar un anticuerpo IgG anti-ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

- La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las
- 30 emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0% de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 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 dilución en serie preparada por separado antes del ensayo
- 35 a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores Cl₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de PDGFRβ cinasa

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

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de PDGFRβ humano (aminoácidos 561 - 1106, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en ProQinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el copolímero de poli-Glu, Tyr (4:1) biotinilado (# 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

- 45 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de PDGFRβ en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5, cloruro de

magnesio 10 mM, ditiotritol 2,5 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2,27 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de PDGFRβ en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 125 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XLent 200 nM [Cis Biointernational]) y quelato de EU PT66 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de EU PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 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 a pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XLent y al quelato de EU PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 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 dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de Fyn cinasa

Se usó como cinasa el dominio cinasa recombinante humano etiquetado con His6 C-terminal del T-Fyn humano expresado en células de insecto infectadas con baculovirus (adquiridas en Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (extremo C en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 25 mM pH 7,2, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotritol 2 mM, albúmina sérica bovina al 0,1 % (p/v), Nonidet-P40 al 0,03% (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,2 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Fyn se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, la concentración típica fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección HTRF (estreptavidina -XL 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y quelato de EU PT66 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de EU PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 125 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 50 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL y al quelato de EU PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 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 dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de Flt4 cinasa

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

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

- 5 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Flt4 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotritol 2 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM, y β-fosfo-glicerol 5 mM] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del
- 10 comienzo de la reacción de cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (1,67 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 45 minutos a 22 °C. La concentración de Flt4 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el
- 15 intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 120 pg/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y Criptato de Tb PT66 1 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).
- 20 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al Criptato de Tb PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La
- 25 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 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 dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por
- 30 duplicado para cada concentración, y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de TrkA cinasa

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

- 35 Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de TrkA humano (aminoácidos 443 - 796, expresada en células de insecto [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida en Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el copolímero de poli-Glu, Tyr (4:1) biotinilado (# 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).
- 40 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS/HCl 8 mM pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotritol 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EDTA 0,2 mM] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de
- 45 cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (2,27 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 minutos a 22 °C. La concentración de TrkA en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones enzimáticas típicas estaban en el intervalo de aproximadamente 20 pg/µl (conc.
- 50 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 de HTRF (estreptavidina-XL665 30 nM [Cis Biointernational] y quelato de EU PT66 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con europio-quelato de Perkin Elmer [en lugar del quelato de EU PT66 también se puede usar Criptato de Tb PT66 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 a pH 7,5).
- 55 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y al quelato de EU PT66. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La
- 60 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato

fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 1 nM (20 μ M, 6,7 μ M, 2,2 μ M, 0,74 μ M, 0,25 μ M, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de disoluciones madre conc. 100 veces mediante diluciones en serie 1:3) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209

El ensayo de fosforilación AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 se usa para medir la fosforilación de eIF4E endógeno en lisados celulares. La tecnología AlphaScreen SureFire permite la detección de proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este ensayo, los complejos de anticuerpo sándwich, que solamente se forman en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), son capturados por perlas donantes y aceptoras AlphaScreen, lo que favorece una estrecha proximidad. La excitación de la perla donante provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete lo que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlas aceptoras, lo que da como resultado la emisión de luz a 520-620 nm.

Surefire EIF4e Alphascreen en células A549 con un 20 % de estimulación de FCS

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

El día uno se pusieron en placas 50.000 células A549 en una placa de 96 pocillos en 100 μ l por pocillo en medio de crecimiento (DMEM/Hams 'F12 con Glutamina estable, FCS al 10 %) y se incubaron a 37 °C. Después de la unión de las células, el medio se cambió a medio en privación (DMEM, FCS al 0,1 %, sin glucosa, con glutamina, complementado con 5 g/l de Maltosa). El segundo día, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en 50 μ l de medio en privación con una concentración final de DMSO del 1 % y se añadieron a las células A549 en placas de ensayo en un rango de concentración final de 10 μ M a como mínimo 10 nM dependiendo de las actividades de los compuestos ensayados. Las células tratadas se incubaron a 37 °C durante 2 h. Se añadieron 37 μ l de FCS a los pocillos (=concentración final de FCS al 20 %) durante 20 min. Luego se eliminó el medio y las células se lisaron mediante la adición de 50 μ l de tampón de lisis. Las placas se agitaron entonces en un agitador de placas durante 10 minutos. Después de 10 minutos de tiempo de lisis, se transfieren 4 μ l del lisado a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añaden 5 μ l de tampón de reacción más mezcla de tampón de activación que contenía perlas aceptoras AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A, se agitaron suavemente en un agitador de placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron 2 μ l de tampón de dilución con perlas donantes AlphaScreen bajo luz tenue y las placas se volvieron a sellar con la película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con una lámina. La incubación tiene lugar durante 2 h más agitando suavemente a temperatura ambiente. Después, las placas se midieron en un lector EnVision (Perkin Elmer) con el programa AlphaScreen. Cada punto de datos (dilución del compuesto) se midió por triplicado.

Los valores de CI₅₀ se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Será evidente para los expertos en la técnica que los ensayos para otras cinasas MKNK-1 se pueden realizar de forma análoga usando los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o mas MKNK-1 cinasas y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, más particularmente en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

<120> AMINOIMIDAZOPIRIDAZINAS

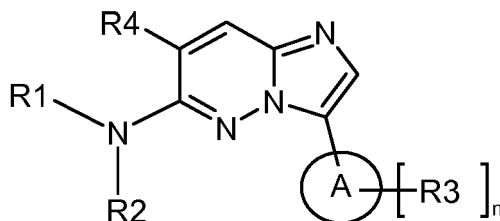
<130> BHC123013 PCT-EP

<140> EP13795702.3

<141> 14/11/2013
 <150> EP12193192.7
 <151> 19/11/2012
 <160> 5
 5 <170> BiSSAP 1.3
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Organismos sintéticos
 10 <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
 15 <213> Organismos sintéticos
 <400> 2
 Ile Lys Lys Arg Lys Leu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Lys Gly
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser Glu Gly
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Lys Val Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly Val Val
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Organismos sintéticos
 <400> 5
 Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys
 1 5 10 15
 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

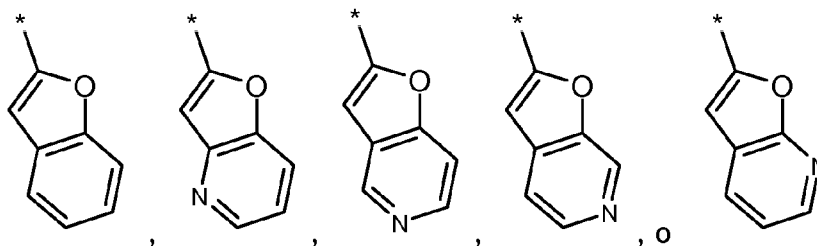


(I)

en la que:



representa un grupo:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH2)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C10, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; arilalquiloxi C1-C6 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH2, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH2, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, grupo alquil C1-C6-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, -C(=O)R', -C(=O)NH2, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH2, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH2, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO2, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)2R', -N(R')S(=O)2R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6-, cicloalcoxi C3-C6, cicloalquil C3-C6-alcoxi C1-C6-, -OC(=O)R', -SH, alquil C1-C6-S-, -S(=O)R', -S(=O)2R', -S(=O)2NH2, -S(=O)2NHR', -S(=O)2N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C1-C6, haloalquil C1-C6-, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C10, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente

5 sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R representa un sustituyente seleccionado de:

10 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquil 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, heteroaril-, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 ;

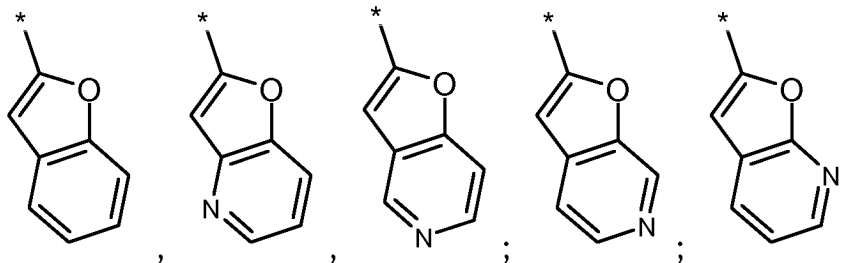
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_6 o un (CH_2) -cicloalquilo C_3-C_6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

30 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; un grupo $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, 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 ;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

40 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)OR'$, $-N(R')C(=O)OR'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 -alcoxi C_1-C_3 , $-OC(=O)R'$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

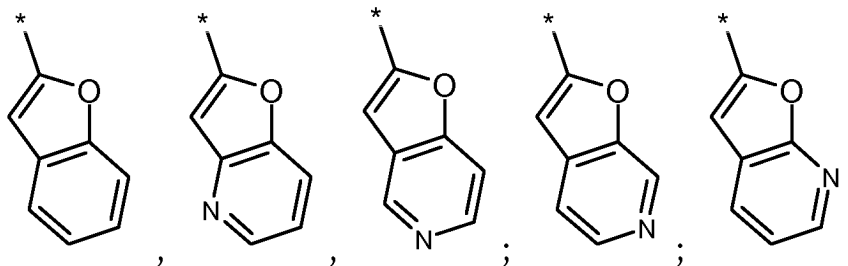
alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆;

- 15 n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o mezcla del mismo.

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



representa un grupo seleccionado de entre:



- 20 en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;
R1 representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

- 25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, grupo alquil C₁-C₆-S-;
- 30

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

- 35 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, -NHR', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

- 40 R representa un sustituyente seleccionado de:

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

R' y R'' representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-;

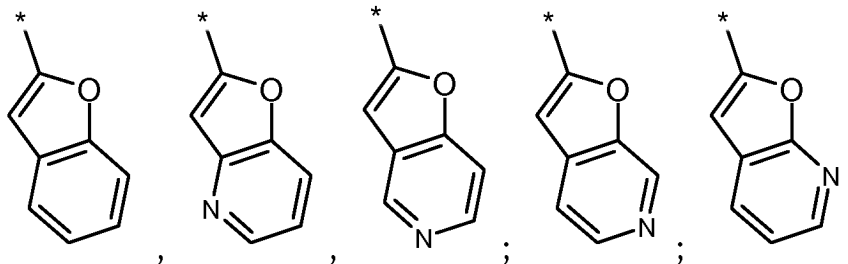
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

R1 representa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un (CH₂)-cicloalquilo C₃-C₆ que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃, haloalquil C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆-, -NHR', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

R' y R" representan, independientemente unos de los otros, un sustituyente seleccionado de entre:

alquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆;

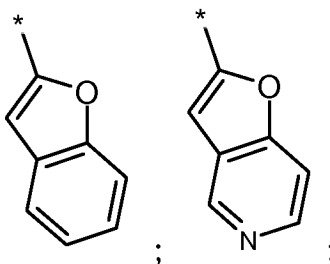
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de entre:



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

10 R1 representa un grupo cicloalquilo C3-C6 o un (CH₂)-cicloalquilo C3-C6 que está sustituido una o más veces con un grupo hidroxilo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente unos de los otros, de:

15 un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado como espiro; arilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente R;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-, -NHR', -OH

R4 representa un átomo de hidrógeno;

20 n representa un número entero de 0 o 1;

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

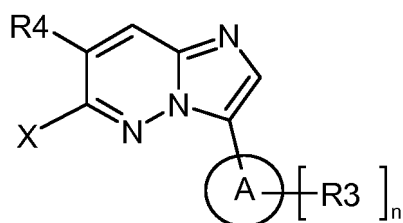
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 *trans*-3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclobutil)metanol;
trans-3-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)metil)-ciclobutanol;
 (1*S*,2*R*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclopentanol;
 (1*R*,2*R*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclopentanol;
 (1*R*,2*S*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol;
 (1*S*,2*S*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclopentanol;
 30 (1*R*,2*S*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclopentanol;
 (1*S*,2*S*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol;
 (1*R*,2*R*)-2-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol;
trans-4-([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol;

y

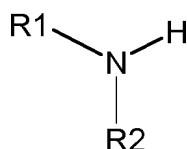
35 *trans*-3-([3-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]amino)ciclobutanol,
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



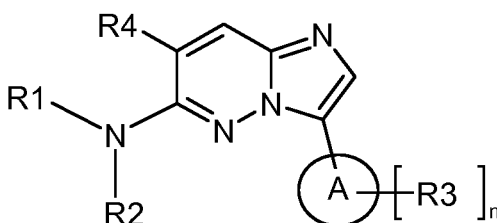
(V)

en la que A, R3, R4 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquier 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 (V'):



(V'),

en la que R1 y R2 se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, dando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

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

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una combinación farmacéutica que comprende:

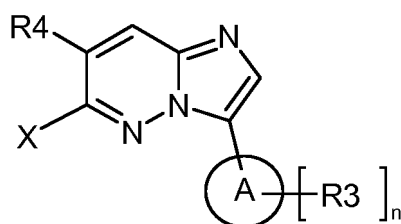
- uno o más primeros principios activos seleccionados a partir de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
- uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes anticancerosos quimioterapéuticos y agentes anticancerosos específicos de diana.

11. Uso de un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de MKNK-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

13. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



(V)

en la que A, R3, R4 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquier 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, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, una respuesta inmunitaria celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, la respuesta inmunitaria celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de MKNK-1, más particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, tumores de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.