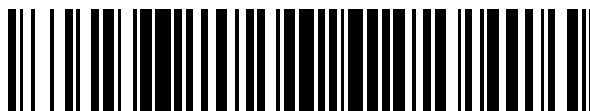


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 915**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/EP2012/074983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12806400 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2804864**

54 Título: **Imidazopiridazinas amino-sustituidas**

30 Prioridad:

12.12.2011 EP 11193004

08.11.2012 EP 12191774

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 650 915 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopiridazinas amino-sustituidas

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridazinas sustituidas de fórmula general (I) según lo descrito y definido en el presente documento, a procedimientos de preparación de dichos compuestos, al uso de compuestos intermedios para la preparación de compuestos de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular, de un trastorno hiperproliferativo y/o angiogénico, como un solo agente o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la MKNK1 quinasa (también conocida como quinasa de interacción con MAP quinasa, Mnk1) y MKNK2 quinasa (también conocida como quinasa de interacción con MAP quinasa, Mnk2). Las MKNK humanas comprenden un grupo de cuatro proteínas codificadas por dos genes (símbolos génicos: MKNK1 y MKNK2) por corte y empalme alternativo. Las formas b carecen de dominio de unión a MAP quinasa situado en el extremo 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 quinasas, y se ha sugerido que altera la unión a ATP [Jauch y col., *Structure* 13, 1559-1568, 2005; y Jauch y col., *EMBO J* 25, 4020-4032, 2006]. MKNK1a se une y es activada por ERK y p38 MAP quinasas, 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 MAP quinasa p38. [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 corte y 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, 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 administra al ribosoma como parte del complejo eIF4F, que contiene también eIF4G y eIF4A. Aunque todos los ARNm protegidos con caperuza requieren eIF4E para la traducción, hay un grupo de ARNm que es excepcionalmente dependiente de una actividad elevada de eIF4E para la traducción. Estos denominados "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]. Se sabe que MKNK1 y MKNK2 son las únicas quinasas que fosforilan eIF4E en Ser209. Las tasas de traducción globales no se ven afectadas por la fosforilación de eIF4E, pero se ha sugerido que la fosforilación de eIF4E contribuye a la formación del polisoma (es decir, ribosoma múltiple en un solo ARNm) que, en última instancia, permite una traducción más eficaz 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 inicio [Blagden S. P. y Willis A. E., *Nat Rev Clin Oncol* 8(5):280-91, 2011]. Por consiguiente, una mayor fosforilación de eIF4E predice un mal pronóstico en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico [Yoshizawa y col., *Clin Cancer Res* 16(1):240-8, 2010]. Otros datos apuntan al papel funcional de MKNK1 en la carcinogénesis, ya que la sobreexpresión de MKNK1 constitutivamente activa, pero no de MKNK1 de quinasa-muerta, en fibroblastos de embrión de ratón acelera la formación del tumor [Chrestensen C. A. y col., *Genes Cells* 12, 1133-1140, 2007]. Además, existe el aumento de fosforilación y actividad de las proteínas MKNK se correlaciona con la sobreexpresión de HER2 en el cáncer de mama [Chrestensen, C. A. y col., *J. Biol. Chem.* 282, 4243-4252, 2007]. MKNK1 constitutivamente activo, pero no de quinasa muerta, también aceleró el crecimiento tumoral en un modelo en el que se usaron células madre hematopoyéticas transgénicas *Eμ-Myc* para producir tumores en ratones. Se consiguieron resultados comparables al analizar un eIF4E portador de una mutación S209D. La mutación S209D imita una fosforilación en el sitio de fosforilación de MKNK1. Por el contrario, una forma no fosforilable de eIF4E atenuó el crecimiento tumoral [Wendel H. G., y col., *Genes Dev.* 21(24):3232-7, 2007]. Un inhibidor de MKNK selectivo que bloquea la fosforilación de eIF4E induce la apoptosis y suprime la proliferación y el crecimiento en agar blando de células cancerosas *in vitro*. Este inhibidor también suprime la excrecencia de metástasis pulmonar de melanoma B16 experimental y el crecimiento de tumores de xenoinjerto de carcinoma de colon HCT116 subcutáneos sin afectar al peso corporal [Konicek y col., *Cancer Res* 71(5):1849-57, 2011]. En resumen, la fosforilación de eIF4E a través de la actividad de la proteína MKNK puede potenciar la proliferación y supervivencia celular, y es crucial para la transformación maligna. La inhibición de la actividad de MKNK puede proporcionar un enfoque terapéutico contra el cáncer tratable.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 quinasa N-terminal de c-Jun, que son, entre otros, imidazo[1,2-*b*]piridazinas.

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

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

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

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

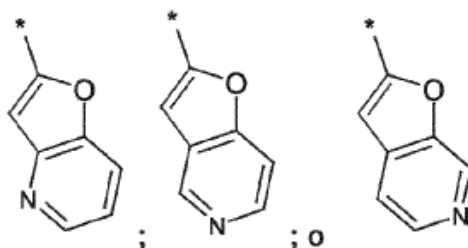
En *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 7604-7614, se incluye un artículo titulado "Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase", y se desvela, entre otros, imidazo[1,2-*b*]piridazinas como estructuras inhibidoras usadas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

- 40 En *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.

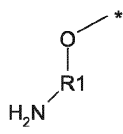
- 45 En *Cancer Res* del 1 de marzo, 2011, 71, 1849-1857, se incluye un artículo titulado "Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases", y desvela, entre otros, que el conocido agente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

- 50 Sin embargo, el estado de la técnica anteriormente descrita no describe los compuestos de imidazopiridazinas sustituidas específicos de fórmula general (I) de la presente invención, como se definen en el presente documento, es decir, una fracción imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, que porta:

-en su posición 3, un grupo:



-en su posición 6, un grupo de estructura:



en la que:

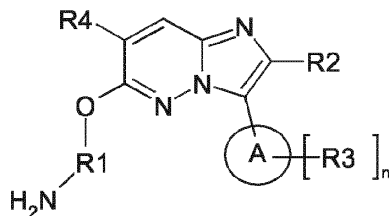
- 5 -* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
 -R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆-
 que está opcionalmente sustituido según lo definido en el presente documento; y
 -R2 representa un sustituyente según lo definido en el presente documento;
- 10 o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los
 mismos, como se describe y se define en el presente documento, y como se denominan de aquí en adelante
 "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

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

- 15 En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben
 eficazmente MKNK-1 quinasa y, por tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de un
 crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares
 inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de
 crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o
 respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular, en las que el crecimiento, la proliferación y/o la
 20 supervivencia incontrolados de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas
 inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1 quinasa 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, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del
 tórax, incluyendo tumores de pulmón microcítico y no microcítico, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos,
 25 tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de
 próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Descripción de la invención

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

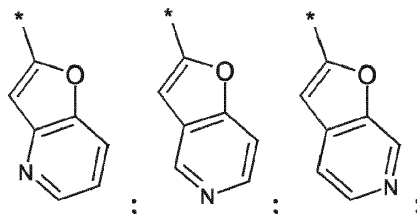


: (I)

- 30 en la que:



representa un grupo seleccionado entre:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo- de 3 a 10 miembros, arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado de

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

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

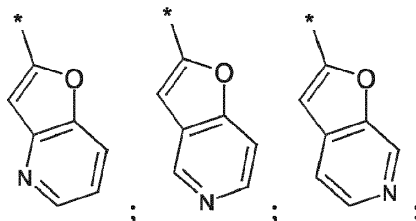
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo- de 3 a 10 miembros, arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo 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 una mezcla de los mismos.

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

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

10 El término "alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

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

25 El término "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse preferentemente que significa un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se define anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos. En particular, dicho "alcoxi C₁-C₆" puede contener 1, 2 o 3 átomos de carbono, (un "alcoxi C₁-C₃").

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

30 El término "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" debe entenderse preferentemente que significa un grupo alquilo monovalente saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxialquilo, etoxialquilo, propoxialquilo, *iso*-propoxialquilo, butoxialquilo, *iso*-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentoxialquilo, *iso*-pentoxialquilo, hexiloxialquilo, en el que el término "alquilo C₁-C₆" se define anteriormente, o un isómero del mismo.

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

40 El término "alquenilo C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular, 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₃"), entendiéndose que en caso de que dicho grupo alquenilo contenga más de un doble enlace, dichos enlaces dobles pueden aislarse o conjugarse entre sí. Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo, homoalilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo, (*E*)-but-1-enilo, (*Z*)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (*E*)-pent-3-enilo, (*Z*)-pent-3-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (*E*)-hex-4-enilo, (*Z*)-hex-4-enilo, (*E*)-hex-3-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (*E*)-1-metilprop-1-enilo, (*Z*)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (*E*)-2-metilbut-2-enilo, (*Z*)-2-metilbut-2-enilo, (*E*)-1-metilbut-2-enilo, (*Z*)-1-metilbut-2-enilo, (*E*)-3-metilbut-1-enilo, (*Z*)-3-metilbut-1-enilo, (*E*)-2-metilbut-1-enilo, (*Z*)-2-metilbut-1-enilo, (*E*)-1-metilbut-1-enilo, (*Z*)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (*E*)-3-metilpent-3-enilo, (*Z*)-3-metilpent-3-enilo, (*E*)-2-metilpent-3-enilo, (*Z*)-2-metilpent-3-enilo, (*E*)-1-metilpent-3-enilo, (*Z*)-1-metilpent-3-enilo, (*E*)-4-metilpent-2-enilo, (*Z*)-4-metilpent-2-enilo, (*E*)-3-metilpent-2-enilo, (*Z*)-3-metilpent-2-enilo, (*E*)-2-metilpent-2-enilo, (*Z*)-2-metilpent-2-enilo, (*E*)-1-metilpent-2-enilo, (*Z*)-1-metilpent-2-enilo, (*E*)-4-metilpent-1-enilo, (*Z*)-4-metilpent-1-enilo, (*E*)-3-metilpent-1-enilo, (*Z*)-3-metilpent-1-enilo, (*E*)-2-metilpent-1-enilo, (*Z*)-2-metilpent-1-enilo, (*E*)-1-metilpent-1-enilo, (*Z*)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (*E*)-3-etilbut-2-enilo, (*Z*)-3-etilbut-2-

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

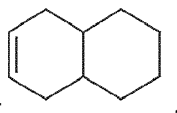
El término "alquinilo C₂-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más enlaces triples y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular, 2 o 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃"). Dicho grupo alquinilo C₂-C₆ es, por ejemplo, grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En particular, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₁₀" debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono-o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo, o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo, un anillo de perhidropentalenileno o decalina. En particular, dicho anillo contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆").

El término "cicloalcoxi C₃-C₆" se entiende que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono de fórmula -O-cicloalquilo, en el que el término cicloalquilo se define anteriormente, por ejemplo, un ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

El término "cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃" se debe entender que significa preferentemente un grupo alcoxi monovalente saturado, como se define anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃-C₆, como se define anteriormente, por ejemplo, ciclopropilalcoxi, ciclobutilalcoxi, ciclopentilalcoxi, grupo ciclohexilalcoxi, en el que el término "alcoxi" se define anteriormente, o un isómero del mismo.

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



La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono-o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen 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 alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆, pudiendo estar dicho grupo heterocicloalquilo unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

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

En particular, sin limitación, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetanilo 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 de diazepano, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar condensado con benzo.

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

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

- 5 La expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros", debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo insaturado, monovalente, mono-o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen 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 alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆, pudiendo estar dicho grupo heterocicloalquenilo unido al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.
- 10 Los ejemplos de dicho heterocicloalquenilo pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, grupo 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 3*H*-diazirino, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4*H*-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4*H*-[1,4]tiazinilo o puede estar condensado con benzo.

- 15 El término "arilo" debe entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono-o bi-o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), en particular, 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.
- 20

- El término "heteroarilo" se entiende que significa preferentemente un sistema de anillo aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico 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"), en particular, de 5 o 6 o 9 o 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además, en
- 25 cada caso, puede estar condensado con benzo. En particular, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4*H*-pirazolilo etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y derivados benzo de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepinilo, etc.
- 30

- En general, y a menos que se indique lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas sus posibles formas isoméricas, por ejemplo, sus isómeros de posición. Por lo tanto, para algunos ejemplos ilustrativos no limitantes, 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.
- 35

- El término "C₁-C₆", como se usa a lo largo del presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; en particular, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más en particular, C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" aún más particularmente C₁-C₂.
- 40

- De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a lo largo del presente texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alquenilo C₂-C₆" y "alquinilo C₂-C₆", debe entenderse que significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₂-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅, en particular C₂-C₃.
- 45

- Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo del presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆, en particular, C₃-C₆.
- 50

- El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución de lugar a un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son admisibles si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.
- 55

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones que se especifican.

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

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

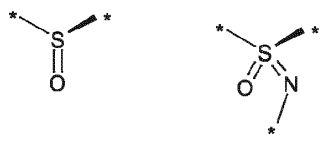
- 10 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica normal o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar 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), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ^{14}C se prefieren en particular por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosis y, por lo tanto, en algunas circunstancias, se puede preferir. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar, en general, mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tales como los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos que siguen usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

- 25 Cuando, en el presente documento, se usa la forma den plural del término compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se entiende también un solo compuesto, una sal, un polimorfo, un isómero, un hidrato, un solvato o similares.

- 30 Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

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



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

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en forma *cis* o *trans*. Se entiende que la totalidad de dichas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 45 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención. La purificación y separación de dichos materiales se puede realizar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

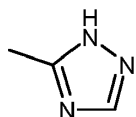
- 50 Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos

conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, elegida óptimamente para aumentar al máximo la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todos seleccionables de manera rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención también pueden obtenerse por síntesis quirales usando materiales de partida ópticamente activos.

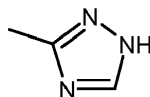
Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas IUPAC (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

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

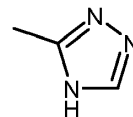
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una fracción de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en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



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

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

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

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

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

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

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

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pírlico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, *para*-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico,

naftalindisulfónico, ácido alcanforosulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con *N*-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estirilo, haluros de aralquilo como los 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 pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de un número 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 a través de una variedad de procedimientos conocidos.

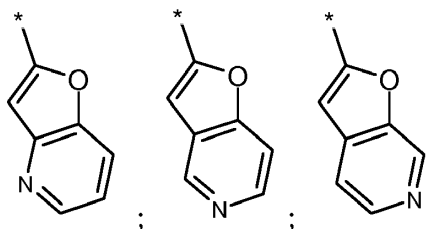
La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, alquinilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquiloxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -N(R')C(=O)R', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, alquinilo C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-

alcoxi C_1-C_3- , $-OC(=O)R'$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S- , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

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

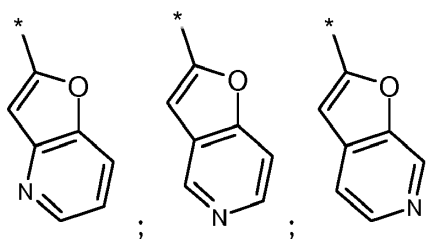
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C_2-C_6- lineal, un grupo alquilo C_3-C_6- ramificado o un grupo cicloalquilo C_3-C_6- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

- 30 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquilo C_1-C_6- , haloalquilo C_1-C_6- , alqueno C_2-C_6- , alquino C_2-C_6- , cicloalquilo $C_3-C_{10}-$; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C_1-C_6- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6- , haloalcoxi C_1-C_6- , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S- ;

- 35 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- , haloalquilo 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- , $-OC(=O)R'$, $-SH$, alquilo C_1-C_6-S- , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

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

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

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

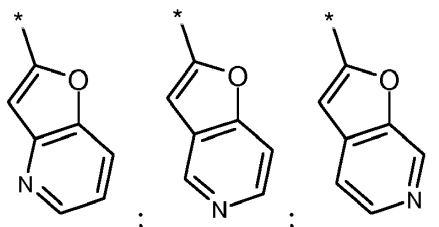
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

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

20



representa un grupo seleccionado de:



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

25

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

30

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

35

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo 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:

40

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

R representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

10 alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

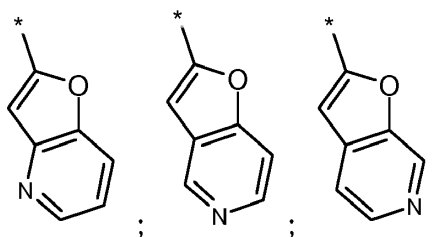
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

20 R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆-que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alcoxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

30 R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

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

35 R representa un sustituyente seleccionado de:

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

$-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$;

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

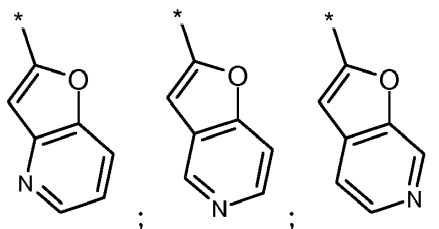
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



- 10 representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

- 15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃-, haloalquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-;
- 20

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

- 25 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:

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

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

n representa un número entero de 0 o 1;

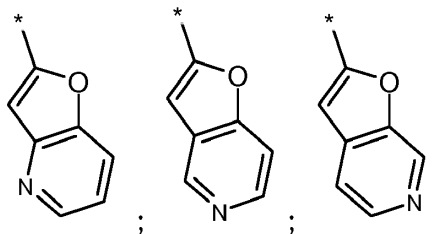
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

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



5

representa un grupo seleccionado de:



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

10 R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆-que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃-, haloalquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆-; arilo-
opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo-
C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;
heteroarilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;
15 -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, 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-, haloalquilo C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

20 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-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-,
25 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,
30 -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR',
-S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

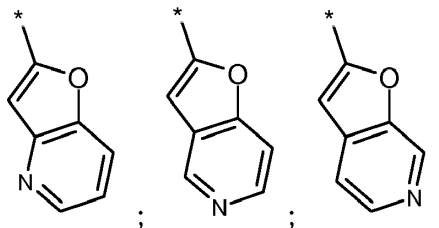
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

5 R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆-que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆-opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

10 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;

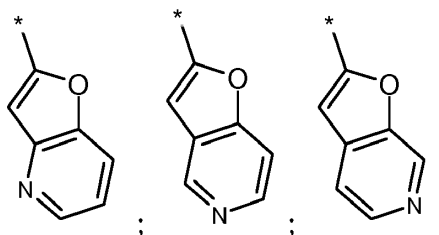
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



20

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de:

25 arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo alcoxi C₁-C₆;

30 R4 representa un átomo de hidrógeno;

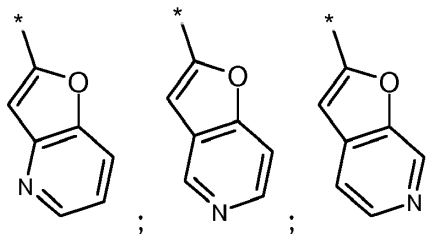
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-.

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-.

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

R2 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, 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-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, alcoxi C₁-C₃-, -OC(=O)R', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquénilo C₂-C₆-, alquínilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo- de 3 a 10 miembros, arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

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

25 R representa un sustituyente seleccionado de:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquénilo C₂-C₆-, alquínilo 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, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

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

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-.

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

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

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-.

45 En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, 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-, haloalquilo C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, cicloalcoxi C₃-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-alcoxi C₁-C₃-, -NHR'-.

50 En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, 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-, haloalquilo C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-.

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

5 n representa un número entero de 0 o 1.

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃-, haloalquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-.

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

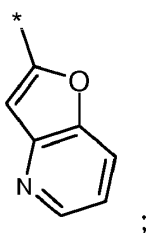
R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₃-, haloalquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆-; arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₃-, haloalcoxi C₁-C₃-.

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



representa un grupo seleccionado de:

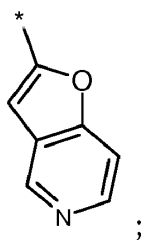


30 en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de:

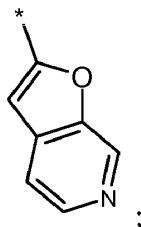


en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un grupo seleccionado de:



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

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de:

heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro, arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R.

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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de:

arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R.

En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, 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'-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo cicloalcoxi C₃-C₆-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

5 un grupo OH-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo -NHR'-.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un grupo alcoxi C₁-C₆-.

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

R4 representa un átomo de hidrógeno.

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

n representa un número entero de 0.

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

n representa un número entero de 1.

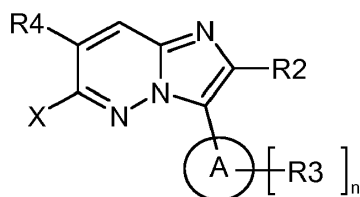
25 En una realización adicional del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos,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

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

Todavía más particularmente, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en el apartado de ejemplos del presente texto que se presenta más adelante.

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

35 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención abarca el uso de los procedimientos anteriormente mencionados de compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en particular, en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (V):

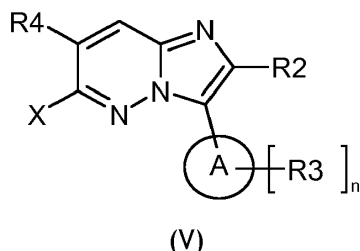


(V)

40 en la que A, R2, R3, R4 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato,

por ejemplo.

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



- 5 en la que A, R2, R3, R4 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato, por ejemplo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

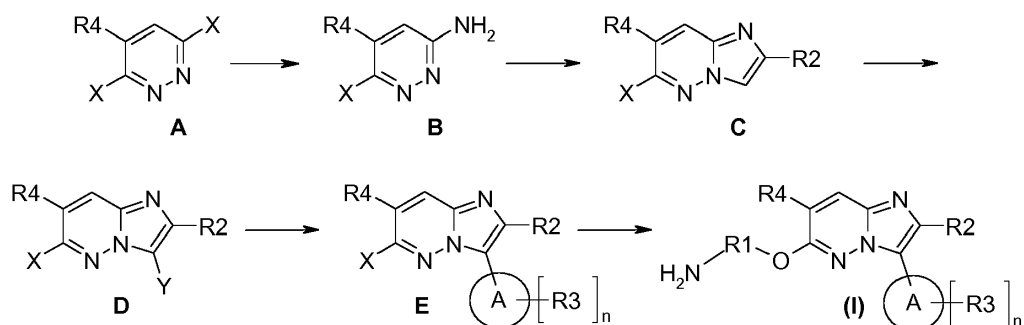
Apartado experimental

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

Abreviatura	Significado
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
TFA	ácido trifluoroacético
MS	espectroscopia de masas
Rt	Tiempo de retención
HPLC, LC	cromatografía de líquidos de alta resolución
h	hora/s
min	Minuto/s
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	

Síntesis de compuestos (descripción general):

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en el siguiente apartado. El Esquema 1 y los procedimientos descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para la obtención de los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Es evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones según lo ilustrado en el Esquema 1 se puede modificar de varias maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones ilustradas en el Esquema 1 no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R1, R2, R3, R4 y A, se puede realizar antes y/o después de las transformaciones ilustradas.
- 20 Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalización, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la materia (véase por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos siguientes, se describen ejemplos específicos. Además, es posible que se puedan realizar dos o más etapas sucesivas sin realizarse el tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción en "un solo recipiente", como es bien conocido por el experto en la materia.
- 25

Esquema 1:

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

En la primera etapa, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula A, es decir, una dicloropiridazina que porta sustituyentes X adecuados con amoníaco a temperatura y presión elevadas, dando un compuesto de fórmula general B. [por analogía al documento WO200733080, que se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia].

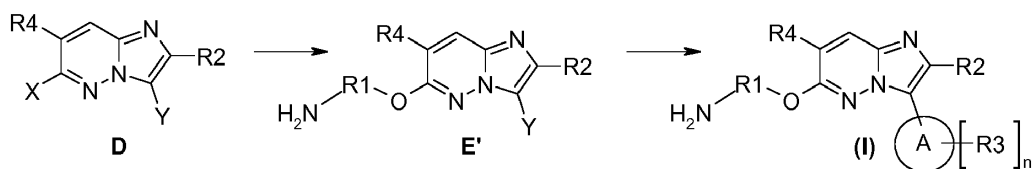
En la segunda etapa, un compuesto de fórmula general B reacciona, por ejemplo, con cloroacetaldehído o diacetal de bromoacetaldehído, dando el sistema de anillo bicíclico C [por analogía con el documento DE102006029447, que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia].

La activación de la posición 3 del sistema bicíclico, dando compuestos de fórmula general D puede realizarse, por ejemplo, mediante la bromación o yodación de los compuestos de fórmula general C usando N-bromo-succinimida o N-yodo-succinimida, respectivamente.

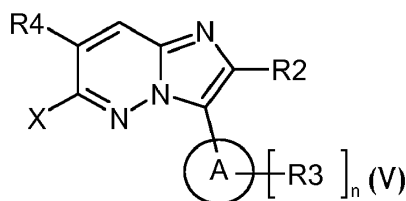
En la cuarta etapa, se puede realizar la introducción del residuo $A-[R3]_n$ usando reacciones de acoplamiento cruzado adecuadamente catalizadas empleando, por ejemplo, ácidos borónicos o estannanos, lo que da lugar a compuestos de fórmula general E.

Los compuestos de fórmula general E sirven como productos intermedios centrales para la introducción de diversas cadenas laterales que contienen una función alcohólica, lo que da lugar a éteres de imidazopiridazinilo de fórmula general (I). La introducción de las cadenas laterales se puede realizar, por ejemplo, empleando bases tales como hidruro de sodio. Dependiendo de la naturaleza de la cadena lateral, puede ser necesario ejecutar estas reacciones a temperaturas elevadas. También puede ser necesario introducir cadenas laterales decoradas con grupos protectores adecuados sobre grupos funcionales que puedan perturbar la reacción deseada.

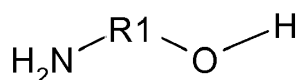
La cuarta y la quinta etapa de la secuencia descrita también se pueden interconvertir como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2:

De acuerdo con una realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) anterior, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (V):

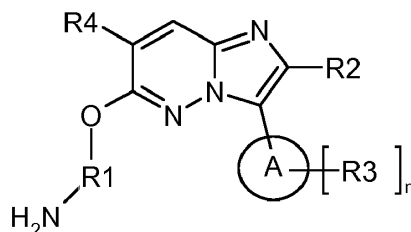


en la que A, R2, R3, R4 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anterior, y X representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III).



(III),

en la que R1 se define para el compuesto de fórmula general (I) anterior, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

en la que A, R1, R2, R3, R4 y n son como se definieron para el compuesto de fórmula general (I) anterior:

Parte general

Las denominaciones químicas se generaron usando ACD/Name Batch Versión 12.01.

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1:

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 % en volumen; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 % en volumen. Gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210400 nm; ELSD.

Procedimiento 2:

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 % en volumen (95 %); eluyente B: acetonitrilo. Gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento 3:

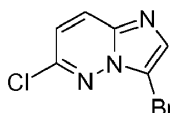
Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 % en volumen (95 %); eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 % en volumen (95 %). Gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

Procedimiento 4:

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 volumen (99 %); eluyente B: acetonitrilo. Gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

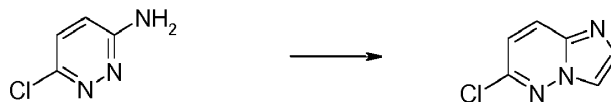
Procedimiento 5:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2 % en volumen (32 %); eluyente B: acetonitrilo. Gradiente: 0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %; flujo de 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

5 Productos intermedios**Producto intermedio 1****3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina**

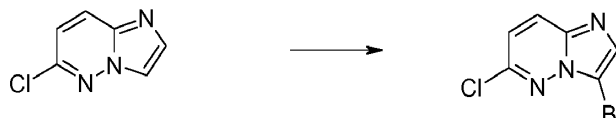
- 10 La 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina se sintetizó según lo descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2007/147646 o DE 10 2006 029447, por ejemplo, de la siguiente manera:

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

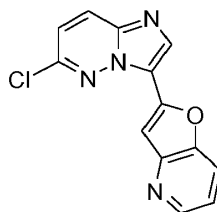


- 15 Se calentaron 5,0 g (38,6 mmol) de 3-amino-6-cloropiridazina junto con 4,7 ml (40 mmol) de cloroacetaldehído (concentración del 55 % en agua) en 15 ml de *n*-butanol a 120 °C durante un período de 5 días. Una vez completada la reacción, se añadió la mezcla de reacción a solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. A continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de sodio, y se retiró el disolvente al vacío. En la purificación final mediante cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron 4,17 g (70 %) del producto deseado en forma de un sólido blanco amorfo. ¹H-RMN (CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] = 7,06 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,92, (d, 1H); 7,96 (d, 1H)
- 20

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



- 25 Se introdujeron 478 mg (3,11 mmol) de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina a 10 ml de cloroformo bajo argón y, mientras se enfriaba en hielo, se añadieron 664 mg (3,73 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se mezcló la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo y, después de la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo. A continuación, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato sódico. En la eliminación final del disolvente al vacío, se aisló el producto deseado con un rendimiento cuantitativo en forma de un sólido blanco amorfo que se empleó sin purificación cromatográfica adicional en reacciones subsiguientes. ¹H-RMN (CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] = 7,12 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,90, (d, 1H).
- 30

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

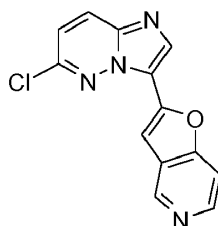
- 35 Se enfrió una mezcla de 2,0 g (16,8 mmol) de furo[3,2-*b*]piridina y THF anhidro (100 ml) hasta -78 °C. Se añadieron 10,1 ml (25,2 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadieron 6,8 ml (25,2 mmol) de cloruro de tributilestaño a -78 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se

agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche.

Se añadió cuidadosamente metanol y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 7,4 g de producto bruto del 2-estannilbenzofurano correspondiente, que se usó sin purificación adicional. En una atmósfera inerte, se añadieron 3,0 g (12,9 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina, 6,85 g (16,8 mmol) de 2-estannilfuro[3,2-*b*]piridina en bruto, 246 mg (1,29 mmol) de yoduro de cobre (I) y 453 mg (0,645 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) en 100 ml de THF, y se agitó durante la noche a 85 °C en un tubo a presión sellado. El disolvente se evaporó, el sólido obtenido se digirió en diclorometano/metanol y se separó por filtración. El sólido se lavó con metanol y hexano, dando 2 g del compuesto del título como material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 7,35-7,45 (1H), 7,57-7,64 (1H), 7,65-7,70 (1H), 8,08-8,15 (1H), 8,40-8,47 (1H), 8,47-8,52 (1H), 8,54-8,62 (1H). LCMS (Método 3): R_t = 0,91 min; MS (ESIpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Producto intermedio 3

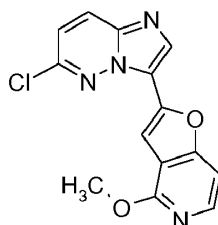
6-Cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



La 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó en analogía a 6-cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina partiendo de 314 mg (1,35 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina, proporcionando el 62 % de un material sólido. LCMS (Método 2): R_t = 0,60 min; MS (ESIpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Producto intermedio 4

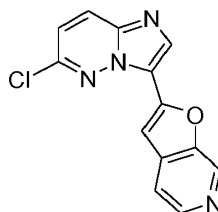
6-Cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



La 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina se preparó en analogía a 6-cloro-3-(furo[3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina partiendo de 2,4 g (10,3 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina, proporcionando 2,64 g de un material sólido que se usó como producto en bruto. LCMS (Método 3): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos) m/z = 301 [M+H]⁺.

Producto intermedio 5

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



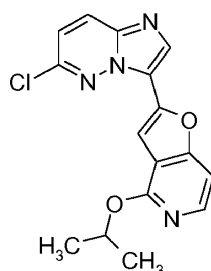
Se enfrió una mezcla de furo[2,3-*c*]piridina (918 mg, 7,7 mmol) en THF anhidro (45 ml) a -78 °C. Se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (4,6 ml, c = 2,5 M, 11,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió cloruro de tributilestaño (3,1 ml, 11,6 mmol) a -78 °C.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

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

A una solución agitada de 2-(tributylestannil)furo[2,3-*c*]piridina en bruto (1,9 g) en THF (20 ml) en una atmósfera inerte, se añadió 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (676 mg, 2,9 mmol), yoduro de cobre (I) (55 mg, 0,29 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (102 mg, 0,145 mmol) y trifenilfosfina (38 mg, 0,145 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla de diclorometano y metanol, se filtró a través de una columna de fase de amina-gel de sílice, y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía en gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano, dando 343 mg del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm]= 7,24 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,95 (s, 1H). LCMS (Método 3): R_t= 0,63 min; MS (ESIpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Producto intermedio 6

6-Cloro-3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina



Etapa 1: a 0 °C, se añadieron cuidadosamente 3,1 g (78 mmol) de hidruro de sodio (60 % de suspensión en aceite mineral) a 4,7 g (78 mmol) de isopropanol en 100 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadieron 3 g (19,5 mmol) de 4-clorofuro[3,2-*c*]piridina. La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h.

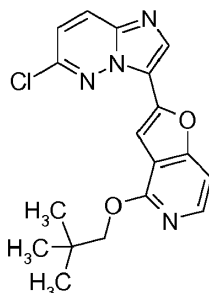
Se añadió agua cuidadosamente. El volumen de la suspensión resultante se redujo por evaporación. Se añadió agua. La capa acuosa se extrajo consecutivamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, dando 4,6 g de un producto en bruto, que se usó sin purificación adicional en la etapa 2.

Etapa 2: se enfriaron 3,5 g (19,5 mmol) del producto en bruto de la etapa 1 en 44 ml de THF anhidro hasta -78 °C. Se añadieron 11,7 ml (29 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano. La mezcla se agitó durante 90 minutos a -78 °C. Se añadieron 6,8 ml (29 mmol) de borato de triisopropilo a -78 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

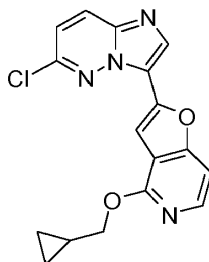
Se añadió una pequeña cantidad de agua, y se evaporó el disolvente hasta 7,7 g de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa 3.

Etapa 3: a 1,9 g (8 mmol) de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina en 68 ml de dioxano, se añadieron 1,9 g (8,4 mmol) del producto en bruto de la etapa 2, 370 mg (0,32 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) y 12 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h.

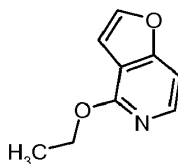
Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material sólido obtenido se digirió con una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol, se separó por filtración, se lavó con diclorometano y se secó al vacío, dando 428 mg del compuesto del título como material sólido. Se concentró el licor madre y se sometió a cromatografía ultrarrápida, dando otra fracción de material que contenía el producto, que se volvió a digerir en metanol y diclorometano, dando otros 316 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,38 (6H), 5,47 (1H), 7,33 (1H), 7,44 (1H), 7,53 (1H), 8,03 (1H), 8,36-8,40 (2H). LCMS (Método 3): R_t= 1,43 min; MS (ESIpos) m/z = 329 [M+H]⁺.

Producto intermedio 7**6-Cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]-piridazina**

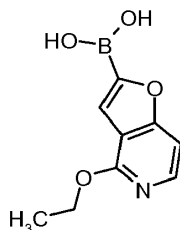
- 5 La 6-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]-piridazina se preparó en analogía con la 6-cloro-3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina a partir de 2,8 g (12,2 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina, proporcionando 1,3 g del compuesto del título tras la digestión en una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,03 (9H), 4,15 (2H), 7,35 (1H), 7,47 (1H), 7,53 (1H), 8,01 (1H), 8,37 (1H). LCMS (Método 3): R_t= 1,59 min; MS (ESIpos) m/z = 357 [M+H]⁺.

Producto intermedio 8**10 6-Cloro-3-[4-(ciclopropilmetoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]-piridazina**

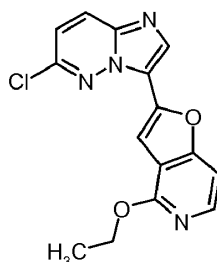
- 15 La 6-cloro-3-[4-(ciclopropilmetoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina se preparó en analogía con 6-cloro-3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina partiendo de 3,5 g (14,9 mmol) de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina, proporcionando 1,9 g del compuesto del título tras la digestión en metanol. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0,37 (2H), 0,51-0,64 (2H), 1,33 (1H), 4,26 (2H), 7,33 (1H), 7,43 (1H), 7,52 (1H), 8,00 (1H), 8,32-8,41 (2H).LCMS (Método 2): R_t= 1,37 min; MS (ESIpos) m/z = 341 [M+H]⁺.

Producto intermedio 9**4-Etoxifuro[3,2-c]piridina**

- 20 A una solución agitada de etanol (14,7 ml) en THF anhidro (75 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 5,51 g) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. Se añadió 4-clorofuro[3,2-c]piridina (5,0 g) y se agitó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y hexano (mezcla 1:1). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio 5,1 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,48 (3H), 4,54 (2H), 6,83-6,90 (1H), 7,09 (1H), 7,57 (1H), 8,00 (1H).LCMS (Método 2): R_t= 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 164 [M+H]⁺.
- 25

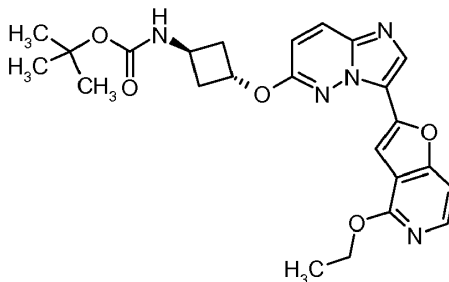
Producto intermedio 10**Ácido (4-Etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)borónico**

5 A una solución agitada de 4-etoxifuro[3,2-c]piridina (5,1 g) en THF anhidro (170 ml), se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (18,8 ml; c = 2,5 M) a -78 °C. Se agitó la solución a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió borato de triisopropilo (9,0 g) a -78 °C, se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en 16 h. Se añadió agua, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se retiró el disolvente al vacío. De nuevo, se añadió agua y se liofilizó la mezcla, dando 7,7 g del compuesto del título en forma de un
10 producto en bruto (pureza calculada: 84 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método 2): R_t = 0,7 min; MS (ESIpos) m/z = 208 $[M+H]^+$.

Producto intermedio 11**6-Cloro-3-(4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina**

15 A una mezcla agitada de 4-etoxifuro[3,2-c]piridina (6,1 g) en THF anhidro (90 ml), se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (22 ml; c = 2,5 M) a -78 °C. Se agitó la solución a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió cloruro de tributilestano (19,2 g) a -78 °C, y se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en 16 h. Se añadió metanol, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se filtró la mezcla a través de una columna corta de gel de sílice y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio 10,3 g de 4-etoxi-2-(tributilestannil)furo[3,2-c]piridina en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

20 A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (3,3 g) en THF (85 ml), se añadió la 4-etoxi-2-(tributilestannil)furo[3,2-c]piridina en bruto (10,3 g), $Pd_2(PPh_3)_2$ (510 mg), trifenilfosfina (187 mg) y yoduro de cobre (I) (271 mg). Se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 5 h, se añadió una mezcla de diclorometano y metanol (100:1), se filtró la mezcla a través de Celite y se retiró el disolvente al vacío. Se trituró el residuo con etanol caliente, dando 4,7 g de compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS
25 (Método 2): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos) m/z = 315 $[M+H]^+$.

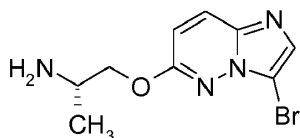
Producto intermedio 12**(*trans*-3-([3-(4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)ciclobutil)carbamato *tert*-butílico**

30 A una suspensión agitada de (*trans*)-*tert*-butil-3-hidroxiciclobutil-carbamato (226 mg) en THF anhidro (7 ml) y DMF anhidra (0,7 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 48 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 6-cloro-3-(4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (190 mg) y se

agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 h. Se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice seguida de la cromatografía de gel de sílice dio un sólido que se trituró con acetato de etilo, dando 110 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (9H), 1,41 (3H), 2,52 (4H), 4,14-4,30 (1H), 4,48 (2H), 5,32 (1H), 7,04 (1H), 7,33 (1H), 7,37-7,47 (2H), 8,01 (1H), 8,11-8,19 (2H). LCMS (Método 2): R_t = 1,37 min; MS (ESIpos) m/z = 466 [M+H]⁺.

Producto intermedio 13

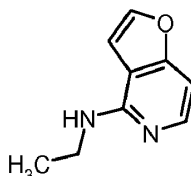
(2S)-1-[(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina



A una suspensión agitada de (2S)-2-aminopropan-1-ol (2,91 g) en THF anhidro (100 ml) y DMF anhidra (10 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 2,07 g) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (6,0 g) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con una mezcla de diclorometano y metanol (100:1). Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de tolueno y ciclohexano, dando 4,9 g del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,05 (3H), 1,63 (2H), 3,10-3,23 (1H), 4,06 (2H), 6,92 (1H), 7,69 (1H), 8,01 (1H). LCMS (Método 5): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 271; 273 [M+H]⁺.

Producto intermedio 14

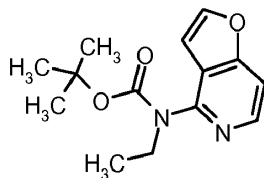
N-Etilfuro[3,2-c]piridin-4-amina



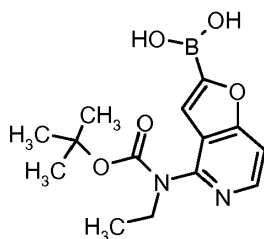
Se calentó una suspensión agitada de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (1,5 g), clorhidrato de etilamina (2,39 g) y base de Hünig (5,0 ml) en 2-propanol (7,5 ml) hasta 130 °C en un horno de microondas durante 20 h. Una solución medio saturada de bicarbonato de sodio se añadió y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio 793 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,15 (3H), 3,40 (2H), 6,73 (1H), 6,87 (1H), 7,03 (1H), 7,75 (1H), 7,78 (1H). LCMS (Método 5): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 163 [M+H]⁺.

Producto intermedio 15

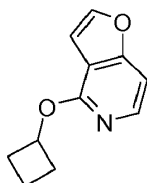
Etil(furo[3,2-c]piridin-4-il)carbamato *terc*-butilico



A una solución agitada de N-etilfuro[3,2-c]piridin-4-amina (940 mg) y base de Hünig (3,0 ml) en THF (50 ml), se añadió di-*terc*-butil-dicarbonato (1,52 g) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 24 h. Una solución medio saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio 1,38 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,09 (3H), 1,35 (9H), 3,80 (2H), 6,74 (1H), 7,52 (1H), 8,04 (1H), 8,25 (1H). LCMS (Método 5): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos) m/z = 263 [M+H]⁺.

Producto intermedio 16**Ácido {4-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]furo[3,2-*c*]piridin-2-il}borónico**

- 5 A una solución agitada de etil(furo[3,2-*c*]piridin-4-il)carbamato *tert*-butilico (1,86 g) en THF anhidro (20 ml), se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (3,8 ml; *c* = 2,5 M) a -78 °C. Se agitó la solución a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió borato de triisopropilo (1,92 g) a -78 °C, y se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 h y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en 16 h. Se añadió agua, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se retiró el disolvente al vacío. De nuevo, se añadió agua y se liofilizó la mezcla, dando 1,98 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación. LCMS (Método 5): *R*_t = 0,46 min; MS (ESIpos) *m/z* = 307 [M+H]⁺.

Producto intermedio 17**4-(Ciclobutiloxi)furo[3,2-*c*]piridina**

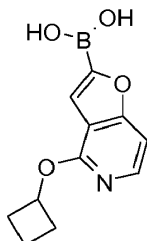
- 15 En un baño con hielo, se añadieron 4,98 g (69 mmol) de ciclobutanol a 2,7 g (69 mmol) de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral) en 160 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante 15 min a 0 °C. Se añadieron 4 g (26 mmol) de 4-clorofuro[2,3-*c*]piridina, y se agitó la mezcla a 80 °C durante 24 h.

Se añadieron cuidadosamente 5 ml de agua y se concentró la mezcla a presión reducida. Se recogió el residuo en 200 ml de agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó.

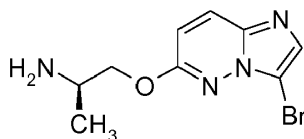
- 20 Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida, dando 3,75 g del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 1,59-1,74 (1H), 1,81 (1H), 2,06-2,18 (2H), 2,39-2,48 (2H), 5,32 (1H), 6,97 (1H), 7,26-7,32 (1H), 7,97 (1H), 8,01 (1H). LCMS (Método 2): *R*_t = 1,26 min; MS (ESIpos) *m/z* = 190 [M+H]⁺.

Producto intermedio 18

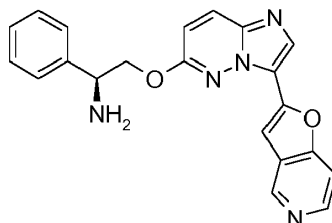
- 25 **Ácido [4-(ciclobutiloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]borónico**



- 30 A una solución agitada de 3,7 g (19,7 mmol) de 4-ciclobutoxifuro[3,2-*c*]piridina en 202 ml de THF anhidro, se añadieron 11,7 ml (29 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano a -78 °C. Se agitó la solución a -78 °C durante 1,5 h. Se añadieron 6,8 ml (29 mmol) borato de triisopropilo a -78 °C y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y se retiró el disolvente al vacío, produciendo 7,2 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método 2): *R*_t = 0,88 min; MS (ESIpos) *m/z* = 234 [M+H]⁺.

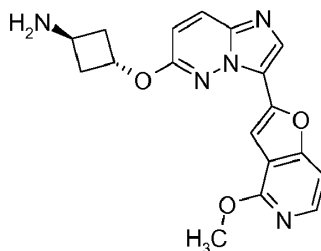
Producto intermedio 19**(2R)-1-[(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina**

5 La (2R)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina se preparó en analogía con su enantiómero (2S)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,05 (3H), 3,17 (1H), 4,06 (2H), 6,92 (1H), 7,69 (1H), 8,01 (1H).LCMS (Método 4): R_t= 0,55 min; MS (ESIpos) m/z = 271; 273 [M+H]⁺.

Ejemplos**Ejemplo 1****(1S)-2-[[3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-fenil-etanamina**

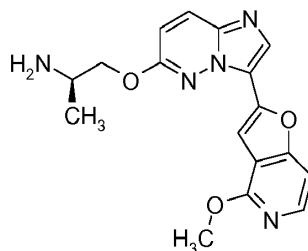
10 A 0 °C, se añadieron 81 mg (0,59 mmol) de (S)-2-fenilglicinol a 23 mg (0,59 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,3 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

15 Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa medio saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 29 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 4,42-4,49 (1H), 4,55-4,70 (2H), 7,04 (1H), 7,27-7,34 (1H), 7,38 (2H), 7,54 (2H), 7,67 (1H), 7,74 (1H), 8,16-8,23 (3H), 8,51 (1H), 8,98 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,53 min; MS (ESIpos) m/z = 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 2**trans-3-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi]ciclobutanamina**

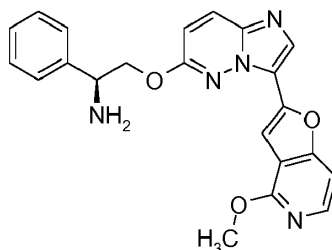
25 A 0 °C, se añadieron 91 mg (0,74 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol a 44 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,37 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C. Se volvió a enfriar la mezcla hasta 0-5 °C, y se añadieron más cantidades de 68 mg (0,56 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol y 29 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). Se prosiguió con la agitación a 40 °C durante 18 h.

30 Se vertió en mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 61 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2,51-2,58 (4H), 3,39-3,48 (2H), 3,79-3,85 (1H), 4,06 (3H), 5,39-5,49 (1H), 7,05 (1H), 7,35-7,42 (1H), 7,48 (1H), 8,07 (1H), 8,13-8,22 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,69 min; MS (ESIpos) m/z = 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 3**(2R)-1-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi]propan-2-amina**

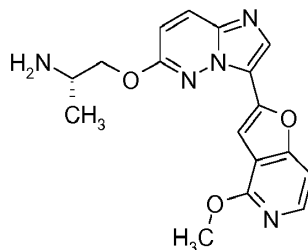
A 0 °C, se añadieron 39 mg (0,52 mmol) de (*R*)-2-aminopropan-1-ol a 21 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 105 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 45 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,19 (3H), 3,37-3,49 (1H), 4,00 (3H), 4,19-4,39 (2H), 7,02 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 8,03 (1H), 8,10-8,19 (2H). LC-MS (Método 3): R_t= 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 4**(1S)-2-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina**

A 0 °C, se añadieron 71 mg (0,52 mmol) de (*S*)-2-fenilglicinol a 21 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 105 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 19 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción a solución acuosa medio saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 4 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 4,02 (3H), 4,35-4,52 (2H), 4,55-4,67 (1H), 6,98-7,09 (1H), 7,38 (5H), 7,48 (1H), 7,52-7,59 (2H), 8,02-8,09 (1H), 8,12-8,22 (2H). LC-MS (Método 3): R_t= 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 402 [M+H]⁺.

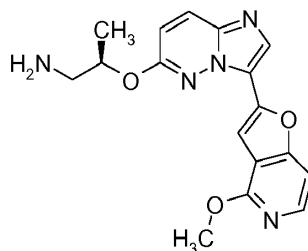
Ejemplo 5**(2S)-1-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi]propan-2-amina**

A 0 °C, se añadieron 39 mg (0,52 mmol) de (*S*)-2-aminopropan-1-ol a 21 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 105 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 46 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,19 (3H), 3,39-3,45 (1H), 4,00 (3H), 4,21-4,38 (2H), 7,02 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 8,03 (1H), 8,11-8,18 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

(2R)-2-([3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi)propan-1-amina

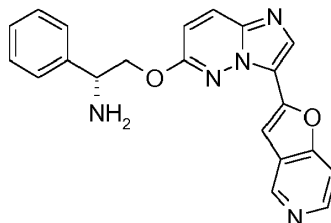


A 0 °C, se añadieron 39 mg (0,52 mmol) de (R)-1-aminopropan-2-ol a 21 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 105 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 48 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,43 (3H), 2,93 (2H), 4,01 (3H), 5,06-5,18 (1H), 6,98 (1H), 7,35 (1H), 7,41 (1H), 8,03 (1H), 8,11-8,17 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

(1R)-2-([3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)-1-fenil-etanamina

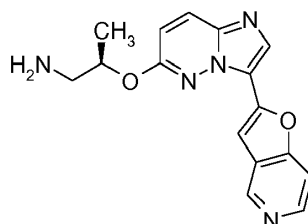


A 0 °C, se añadieron 82 mg (0,6 mmol) de (R)-2-fenilglicinol a 24 mg (0,6 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 81 mg (0,3 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa medio saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 42 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 4,45 (1H), 4,53-4,69 (2H), 7,04 (1H), 7,26-7,32 (1H), 7,34-7,41 (2H), 7,54 (2H), 7,67 (1H), 7,74 (1H), 8,15-8,24 (2H), 8,50 (1H), 8,98 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,52 min; MS (ESIpos) m/z = 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

(2R)-2-([3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)propan-1-amina

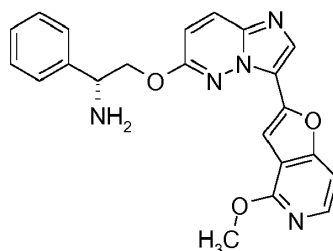


A 0 °C, se añadieron 33 mg (0,44 mmol) de (*R*)-1-aminopropan-2-ol a 14 mg (0,59 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 5 ml THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,3 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 40 °C.

- 5 Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la mezcla entera y se purificó mediante HPLC seguida de cromatografía ultrarrápida y cromatografía de capa fina preparativa, dando 8 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,43 (3H), 2,85-2,92 (2H), 5,13-5,26 (1H), 6,97-7,04 (1H), 7,59-7,65 (1H), 7,68-7,74 (1H), 8,11-8,21 (2H), 8,43-8,51 (1H), 8,98-9,04 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,47 min; MS (ESIpos) m/z = 310 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 9

(1*R*)-2-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina

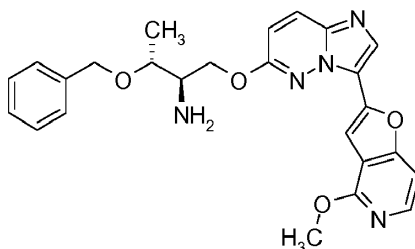


- 15 A 0 °C, se añadieron 71 mg (0,52 mmol) de (*R*)-2-fenilglicinol a 21 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 105 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

- 20 Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa medio saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 69 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 3,98 (3H), 4,42 (2H), 4,53-4,64 (1H), 7,00 (1H), 7,25-7,40 (4H), 7,43 (1H), 7,52 (2H), 8,02 (1H), 8,10-8,17 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 402 [M+H]⁺.

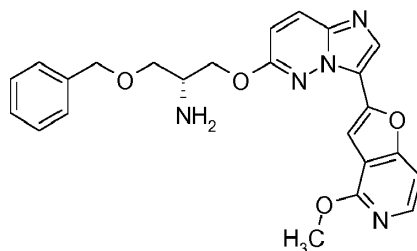
Ejemplo 10

(2*R*,3*R*)-3-(Benciloxi)-1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]butan-2-amina



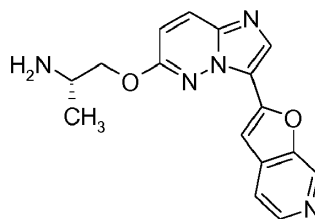
- 25 A 0 °C, se añadieron 84 mg (0,43 mmol) de (2*R*,3*R*)-2-amino-3-(benciloxi)butan-1-ol a 17 mg (0,43 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 3 ml de THF anhidro y 1 ml de DMF. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,22 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 17 h a 40 °C.

- 30 Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 20 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,24 (3H), 1,73-2,01 (1H), 3,06-3,20 (1H), 3,64-3,74 (1H), 3,93 (3H), 4,24-4,37 (1H), 4,39-4,53 (2H), 4,61 (1H), 6,98 (1H), 7,06-7,21 (3H), 7,29 (2H), 7,36 (1H), 7,49 (1H), 8,03 (1H), 8,10-8,18 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,90 min; MS (ESIpos) m/z = 460 [M+H]⁺.

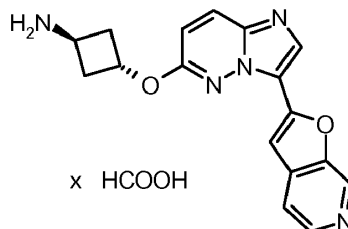
Ejemplo 11**(2R)-1-(Benciloxi)-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina**

A 0 °C, se añadieron 196 mg (1,1 mmol) de (*R*)-2-amino-3-benciloxipropan-1-ol a 43 mg (1,1 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 8 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 250 mg (0,54 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 38 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,37 (1H), 3,51 (2H), 3,95 (3H), 4,35 (1H), 4,47 (1H), 4,53 (2H), 7,01 (1H), 7,15-7,33 (5H), 7,36 (1H), 7,48 (1H), 8,03 (1H), 8,15 (2H). LC-MS (Método 3): *R*_t= 0,87 min; MS (ESIpos) *m/z* = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 12**(2S)-1-[[3-(Furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina**

A una suspensión agitada de (2S)-2-aminopropan-1-ol (27 mg, 354 μmol) en THF anhidro (3,5 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 23 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 6-cloro-3-(furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (80 mg, 177 μmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de etanol y hexano, dando 35 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,16 (d, 3H), 1,72 (s, 2H), 3,24 -3,32 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,99 (s, 1H). LCMS (Método 3): *R*_t= 0,74 min; MS (ESIpos) *m/z* = 310 [M+H]⁺.

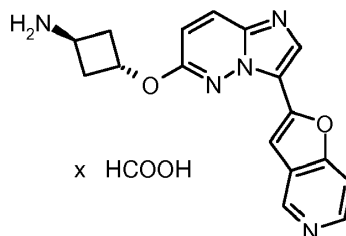
Ejemplo 13**Sal de *trans*-3-[[3-(furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina con ácido fórmico**

A una suspensión agitada de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol (57,5 mg, 465 μmol) en THF anhidro (3,0 ml) y DMF anhidra (1,5 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 27 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 6-cloro-3-(furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (70 mg, 155 μmol) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice dio un sólido que se trituró con diclorometano. La HPLC de fase inversa preparativa dio 21 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆, señales detectadas de la sal de ácido fórmico): δ [ppm]= 2,52 -2,69 (m, 4H),

3,79 (s a, 1H), 5,49 -5,67 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,98 (s, 1H). LCMS (Método 3): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos) m/z = 322 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

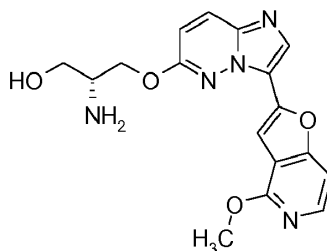
Sal de *trans*-3-[[3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclo-butanamina con ácido fórmico



A una suspensión agitada de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol (110 mg) en THF anhidro (6 ml) y DMF anhidra (3 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 52 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (80 mg) y carbonato de potasio (204 mg), y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una solución medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice seguida de la HPLC de fase inversa preparativa dio un sólido que se trituró con diclorometano, dando 40 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, señales detectadas de la sal de ácido fórmico), δ [ppm] = 2,50-2,64 (4H), 3,76 (1H), 5,59 (1H), 7,04 (1H), 7,66-7,74 (2H), 8,13-8,21 (2H), 8,39 (1H), 8,46 (1H), 9,03 (1H). LC-MS (Método 2): R_t = 0,47 min; MS (ESIpos) m/z = 322 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

(2*R*)-2-Amino-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-1-ol

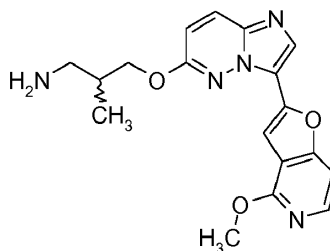


A una solución de 60 mg (0,14 mmol) de (2*R*)-1-(benciloxi)-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina en 5 ml de metanol, se añadieron 43 mg paladio sobre carbón vegetal (que contenía paladio al 10 %) y 0,67 μ l de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se purgó el matraz con gas de hidrógeno y se dotó de un balón de hidrógeno. Se agitó la mezcla vigorosamente durante 1 día.

Se separó el catalizador por filtración y se lavó con metanol. Se evaporó la fracción filtrada y se purificó el producto en bruto obtenido mediante HPLC, dando 5 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 3,15-3,24 (2H), 3,43-3,55 (2H), 4,02 (3H), 4,28-4,37 (1H), 4,39-4,49 (1H), 6,99-7,07 (1H), 7,33-7,39 (1H), 7,48 (1H), 8,02-8,07 (1H), 8,13-8,19 (2H). LCMS (Método 3): R_t = 0,65 min; MS (ESIpos) m/z = 356 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

3-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-1-amina



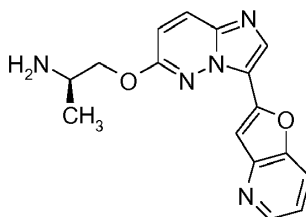
A 0 °C, se añadieron 96 mg (1,1 mmol) de 3-amino-2-metilpropan-1-ol a 43 mg (1,1 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 8 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 250 mg (0,54 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó

la mezcla durante 72 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 122 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,07 (3H), 4,01 (3H), 4,41 (2H), 7,04 (1H), 7,36 (1H), 7,50 (1H), 8,04 (1H), 8,12-8,20 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,70 min; MS (ESIpos) m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

(2R)-1-([3-(Furo[3,2-b]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)propan-2-amina

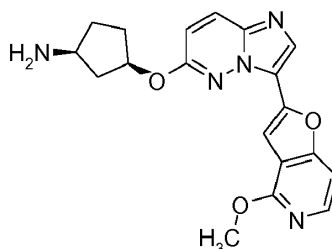


A 0 °C, se añadieron 41 mg (0,56 mmol) de (R)-2-aminopropan-1-ol a 22 mg (0,56 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,29 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-b]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 53 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,19 (3H), 3,39 (1H), 4,29-4,39 (2H), 7,08 (1H), 7,34 (1H), 7,66 (1H), 8,05 (1H), 8,20 (1H), 8,23 (1H), 8,51 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,57 min; MS (ESIpos) m/z = 310 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

(1S,3R)-3-([3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi)ciclopentanamina



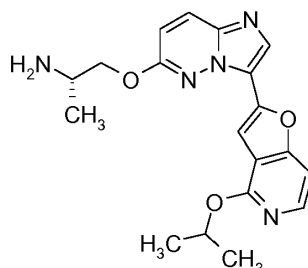
A 0 °C, se añadieron 36 mg (0,26 mmol) de clorhidrato de (1R,3S)-3-aminociclopentanol a 16 mg (0,39 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 129 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 15 h a 40 °C.

Se añadieron 0,07 ml (0,53 mmol) de trietilamina y se agitó la mezcla a 40 °C durante otras 7 h.

En un matraz separado, se añadieron 19 mg (0,13 mmol) de clorhidrato de (1R,3S)-3-aminociclopentanol a 0 °C a 8 mg (0,2 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 1 ml de DMF anhidra. Se añadió esta mezcla a la reacción, y se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante otras 16 h.

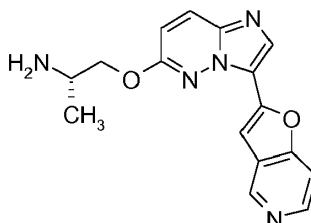
En un matraz separado, se añadieron 19 mg (0,13 mmol) de clorhidrato de (1R,3S)-3-aminociclopentanol a 0 °C a 8 mg (0,2 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 1 ml de DMF anhidra. De nuevo, se añadió esta mezcla a la reacción y se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante otras 16 h.

Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 54 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,65 (1H), 1,72-1,81 (1H), 1,97 (1H), 2,06-2,15 (2H), 2,52-2,61 (1H), 3,46 (1H), 4,04 (3H), 5,37-5,44 (1H), 7,02 (1H), 7,38 (1H), 7,48 (1H), 8,06 (1H), 8,14-8,19 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,77 min; MS (ESIpos) m/z = 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 19**(2S)-1-([3-[4-(Propan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)propan-2-amina**

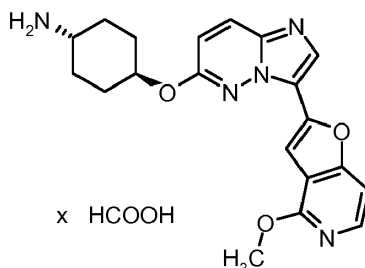
A 0 °C, se añadieron 42 mg (0,55 mmol) de (2S)-aminopropan-1-ol a 22 mg (0,55 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 3,6 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 90 mg (0,27 mmol) de 6-cloro-3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 49 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,39 (6H), 3,47 (1H), 4,21 (1H), 4,41 (1H), 5,45 (1H), 7,09 (1H), 7,35 (1H), 7,51 (1H), 8,05 (1H), 8,18 (1H), 8,21 (1H). LC-MS (Método 3): R_t= 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 368 [M+H]⁺.

Ejemplo 20**(2S)-1-([3-(Furo [3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)propan-2-amina**

A 0 °C, se añadieron 44 mg (0,59 mmol) de (2S)-2-aminopropan-1-ol a 24 mg (0,59 mmol) a hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,27 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó mediante HPLC, dando 10 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,13 (3H), 4,26 (2H), 7,06 (1H), 7,64-7,74 (2H), 8,12-8,25 (2H), 8,47 (1H), 9,01 (1H).

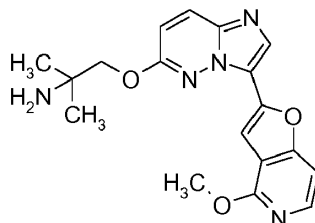
Ejemplo 21**Sal de *trans*-4-([3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi)ciclohexanamina con ácido fórmico**

A una suspensión agitada de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (56 mg) en THF anhidro (2 ml) y DMF anhidra (2 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 31 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina (75 mg) y se agitó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se retiraron los sólidos por filtración y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en

DMSO y ácido fórmico (100:0,1). La HPLC de fase inversa preparativa dio un sólido que se trituro con etanol, dando 60 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , señales de la sal de ácido fórmico), δ [ppm] = 1,35-1,66 (4H), 1,99 (2H), 2,33 (2H), 2,80-2,97 (1H), 4,02 (3H), 4,83-5,01 (1H), 6,99 (1H), 7,35 (1H), 7,47 (1H), 8,03 (1H), 8,10-8,20 (2H), 8,44 (4H). LC-MS (Método 3): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos) m/z = 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 22

1-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-2-amina

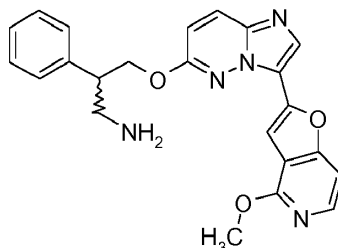


10 A 0-5 °C, se añadieron 59 mg (0,66 mmol) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol a 27 mg (0,67 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 5 ml de DMF anhidra. Tras 5 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,33 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó 3 horas a la temperatura ambiente.

15 Se vertió la mezcla de reacción en solución medio saturada de cloruro de amonio. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de amonio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC, proporcionando 55 mg (47 %) del producto. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,18 (6H), 4,01 (3H), 4,18 (2H), 7,05 (1H), 7,36 (1H), 7,45 (1H), 8,04 (1H), 8,11-8,19 (2H). LC-MS (Método 2): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos) m/z = 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

3-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-fenilpropan-1-amina

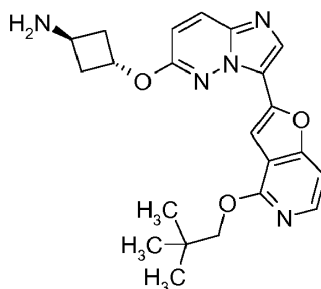


20 A 0 °C, se añadieron 203 mg (1,1 mmol) de clorhidrato de 3-amino-2-fenilpropan-1-ol a 86 mg (2,1 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 8 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 250 mg (0,54 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C.

25 Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 83 mg del compuesto del título en forma de material sólido. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,08-3,14 (1H), 3,15-3,24 (1H), 3,37-3,50 (1H), 4,03 (3H), 4,65-4,85 (2H), 6,99-7,10 (1H), 7,25-7,46 (6H), 7,51-7,58 (1H), 8,03-8,11 (1H), 8,13-8,22 (2H). LC-MS (Método 3): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos) m/z = 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24

30 trans-3-([3-[4-(2,2-Dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]-piridazin-6-il]oxi)ciclobutanamina



A 0 °C, se añadieron 94 mg (0,5 mmol) de (*trans*-3-hidrox ciclobutil)carbamato *terc*-butilico a 20 mg (0,5 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 6 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 90 mg (0,25 mmol) de 6-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 19 h a 40 °C.

- 5 Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró.

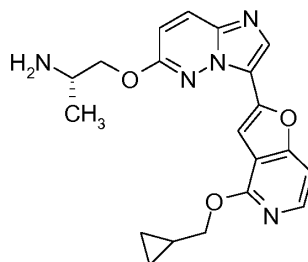
Se recogió el material en bruto obtenido en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante 10 min a la temperatura ambiente.

- 10 Se añadieron cuidadosamente 5 ml de amoníaco (25 % en agua). Se añadió solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró.

- Se purificó el material en bruto mediante HPLC, dando 30 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,08 (9H), 2,24-2,37 (2H), 2,54 (2H), 3,66-3,78 (1H), 4,15 (2H), 5,34-5,45 (1H), 7,06 (1H), 7,37 (1H), 7,55 (1H), 8,03 (1H), 8,15-8,22 (2H).LC-MS (Método 4): R_t= 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 408 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplo 25

(2S)-1-({3-[4-(Ciclopropilmetoxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}oxi)propan-2-amina

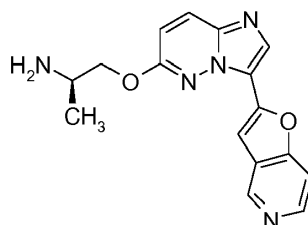


- 20 A 0 °C, se añadieron 41 mg (0,54 mmol) de (2S)-2-aminopropan-1-ol a 21 mg (0,54 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 120 mg de (0,27 mmol) de 6-cloro-3-[4-ciclopropilmetoxi]-furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 18 h a 40 °C.

- Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó mediante HPLC, seguida de cromatografía ultrarrápida, dando 40 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,38 -0,44 (2H), 0,55 -0,62 (2H), 1,15 -1,21 (3H), 1,29 -1,37 (1H), 3,39 -3,45 (1H), 4,20 (1H), 4,32 (2H), 4,37 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,53 (1H), 8,03 (1H), 8,18 (1H), 8,20 (1H).LC-MS (Método 2): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 380 [M+H]⁺
- 25

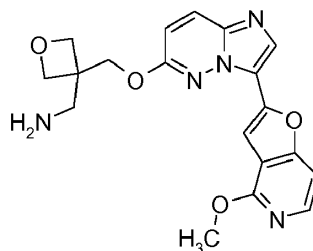
Ejemplo 26

(2R)-1-{{3-[4-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxilpropan-2-amina



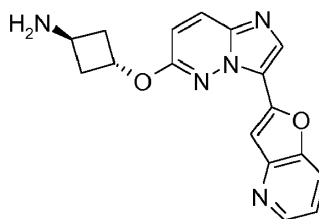
- 30 A 0 °C, se añadieron 44 mg (0,59 mmol) de (2R)-2-aminopropan-1-ol a 23 mg (0,59 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,3 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 40 °C.

- 35 Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica y se purificó mediante HPLC, dando 19 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,17 (3H), 1,65-1,83 (2H), 3,17-3,25 (1H), 4,26-4,33 (2H), 7,07-7,13 (1H), 7,68-7,77 (2H), 8,22 (2H), 8,47-8,53 (1H), 9,01-9,08 (1H).LC-MS (Método 2): R_t= 0,44 min; MS (ESIpos) m/z = 310 [M+H]⁺.

Ejemplo 27**1-[3-({[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-oxi}metil)oxetan-3-il]metanamina**

5 A 0 °C, se añadieron 31 mg (0,27 mmol) de [3-(aminometil)oxetan-3-il]metanol a 11 mg (0,27 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 2 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 54 mg (0,13 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C.

10 Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC, dando 15 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2,97 (2H), 4,02 (3H), 4,39-4,50 (4H), 4,69 (2H), 7,05 (1H), 7,36 (1H), 7,55 (1H), 8,04 (1H), 8,16 (2H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,69 min; MS (ESIpos) m/z = 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 28***trans*-3-([3-(Furo[3,2-b]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)ciclo-butanamina**

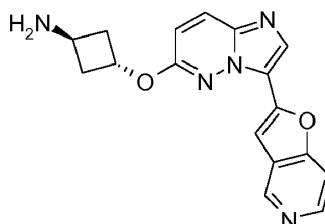
15 A 0 °C, se añadieron 104 mg (0,6 mmol) de (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato *tert*-butilico a 22 mg (0,56 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 80 mg (0,28 mmol) de 6-cloro-3-(furo [3,2-*b*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C

20 Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró.

Se recogió el material en bruto obtenido en 2 ml de diclorometano. Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó la mezcla durante 15 min a la temperatura ambiente.

Se añadieron cuidadosamente 2 ml de amoníaco (25 % en agua). Se añadió agua. Se extrajo la mezcla con una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio y se concentró.

25 Se purificó el material en bruto mediante HPLC, dando 48 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2,54-2,60 (4H), 3,80 (1H), 5,54 (1H), 7,07 (1H), 7,34 (1H), 7,65 (1H), 8,05 (1H), 8,19 (1H), 8,22-8,27 (1H), 8,52 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,58 min; MS (ESIpos) m/z = 322 [M+H]⁺.

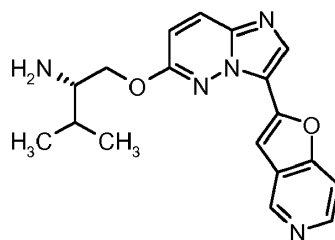
Ejemplo 29***trans*-3-([3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi)ciclo-butanamina**

A 0 °C, se añadieron 84 mg (0,68 mmol) de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanol en 2 ml de una mezcla 1:1 de THF anhidro y DMF anhidra a 41 mg (1 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 2 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,34 mmol) de 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 72 h a 40 °C.

- 5 Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y las fases acuosas por separado y luego se combinaron para purificar el residuo mediante HPLC, dando 22 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 2,46 (4H), 3,55-3,72 (1H), 5,33-5,55 (1H), 6,95-7,11 (1H), 7,57-7,80 (2H), 8,10-8,26 (2H), 8,41-8,58 (1H), 8,95-9,11 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,48 min; MS (ESIpos) m/z = 322 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 30

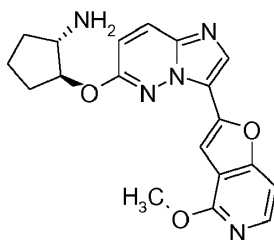
(2S)-1-[[3-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-3-metil-butan-2-amina



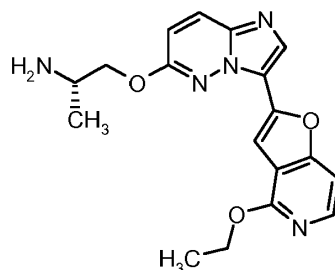
- 15 A una suspensión agitada de (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol (53 mg) en THF anhidro (5 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 34 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (70 mg) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió una solución medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la solución (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de etanol y hexano, dando 48 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm] = 0,95 (6H), 1,52 (2H), 1,72-1,89 (1H), 2,87-2,99 (1H), 4,23-4,35 (1H), 4,36-4,47 (1H), 7,06 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 8,09-8,21 (2H), 8,46 (1H), 8,97 (1H).LC-MS (Método 2): R_t= 0,51 min; MS (ESIpos) m/z = 338 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 31

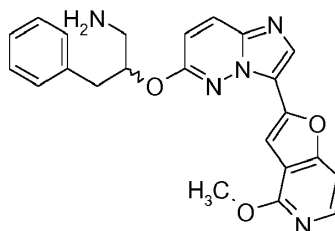
(1S,2S)-2-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-oxi]ciclopentanamina



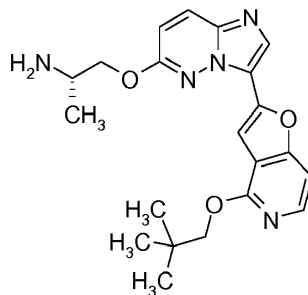
- 25 A 0-5 °C, se añadieron 137 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol a 79,8 mg (2,00 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 7 ml de DMF anhidra. Tras 5 minutos de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,50 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se concentró. Al residuo, se añadió 1 ml de DMF, 3 ml de metanol y 0,5 ml de agua. Se calentó a reflujo y, de la solución caliente, se separó por filtración el material insoluble usando un filtro de Whatman. Se concentró la fracción filtrada y se disolvió en una mezcla de 1 ml de DMF y 3 ml de metanol. Se filtró el material insoluble y se desechó.
- 30 Se purificó la fracción filtrada mediante HPLC, proporcionando 43 mg (23 %) del producto. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,37-1,49 (1H), 1,61-1,88 (3H), 1,88-2,03 (1H), 2,25-2,38 (1H), 3,40-3,48 (1H), 4,01 (3H), 4,96-5,03 (1H), 6,98 (1H), 7,36 (1H), 7,53 (1H), 8,03 (1H), 8,10-8,18 (2H).LC-MS (Método 2): R_t= 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 365 [M+H]⁺.
- 35

Ejemplo 32**(2S)-1-[(3-(4-Etoxfuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]-propan-2-amina**

A una solución agitada de (2S)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina (5,60 g) en 1-propanol (100 ml), se añadió solución de carbonato de potasio 2 M (31 ml), ácido (4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)borónico en bruto (84 % p/p; 7,64 g), trifenilfosfina (542 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,45 g). Se calentó la mezcla hasta el refluxo durante 2 h. Se filtró la mezcla caliente a través de Celite y se retiró el disolvente al vacío. Se añadió una solución medio saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con una mezcla de diclorometano y metanol. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de diclorometano y hexano, dando 4,17 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , señales detectadas), δ [ppm] = 1,13 (3H), 1,36 (3H), 3,29-3,42 (1H), 4,14 (1H), 4,29 (1H), 4,45 (2H), 7,02 (1H), 7,31 (1H), 7,42 (1H), 7,99 (1H), 8,10-8,17 (2H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33**2-[(3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]-3-fenilpropan-1-amina**

A 0-5 °C, se añadieron 124,5 mg (0,66 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3-fenilpropan-2-ol a 58,5 mg (1,46 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4,5 ml de DMF anhidra. Tras 5 minutos de agitación en el baño de hielo, se añadieron 100 mg (0,33 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 3 h a la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en solución medio saturada de cloruro de amonio. Se añadieron 25 ml acetato de etilo y se separaron las capas. Se separó por filtración el material insoluble en la fase acuosa y se lavó con acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de amonio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC, proporcionando 9 mg (6 %) de producto. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 2,79-3,08 (3H), 3,17-3,25 (1H), 4,05 (3H), 5,31-5,42 (1H), 7,00 (1H), 7,16-7,28 (3H), 7,29-7,39 (3H), 7,51 (1H), 8,06 (1H), 8,11-8,19 (2H). LC-MS (Método 4): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34**(2S)-1-[(3-{4-(2,2-Dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina**

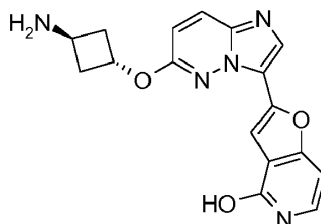
A 0 °C, se añadieron 39 mg (0,5 mmol) de (2S)-2-aminopropan-1-ol a 20 mg (0,5 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 90 mg

(0,25 mmol) de 6-cloro-3-[4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 19 h a 40 °C.

Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo consecutivamente con diclorometano y acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y se concentraron. Se digirió el material obtenido en metanol, dando 64 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,06 (9H), 1,13 (3H), 1,69 (2H) 3,34-3,38 (1H), 4,12-4,18 (3H), 4,35 (1H), 7,09 (1H), 7,36 (1H), 7,58 (1H), 8,03 (1H), 8,18 (1H), 8,20 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 396 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

2-[6-[(*trans*-3-Aminociclobutil)oxi]imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]furo[3,2-*c*]-piridin-4-ol

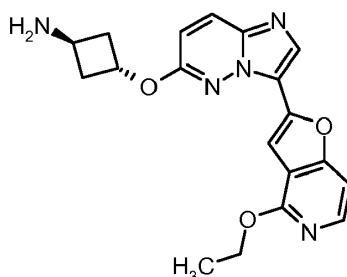


A 325 mg (0,93 mmol) de *trans*-3-[[3-(4-metoxifuro [3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo-[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina en 5 ml de dioxano, se añadieron 0,46 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. Se agitó la mezcla durante 1 h a la temperatura ambiente.

Se evaporó el disolvente. Se digirió el material obtenido en metanol. Se sometió el material sólido obtenido a purificación mediante HPLC, dando 43 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,58 -2,72 (3H), 3,91 (1H), 5,42 -5,50 (1H), 6,75 (1H), 7,03 (1H), 7,38 (1H), 7,44 (1H), 8,09 (1H), 8,18 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 396 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

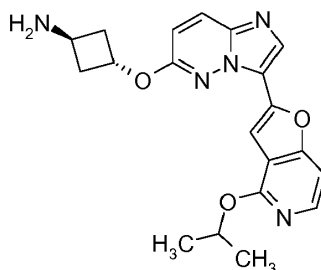
trans-3-[[3-(4-Etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-ciclobutanamina



A una suspensión agitada de (*trans*-3-[[3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutil)carbamato *tert*-butilico (110 mg) en diclorometano (10 ml), se añadió TFA (0,5 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió una solución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó el pH 9. Se extrajo la mezcla con diclorometano y metanol (mezcla 10:1). Se secó la solución (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio 40 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆, señales detectadas), δ [ppm] = 1,34-1,45 (3H), 2,11-2,38 (4H), 3,58-3,73 (1H), 4,46 (2H), 5,31-5,46 (1H), 7,01 (1H), 7,32 (1H), 7,50 (1H), 8,00 (1H), 8,10-8,18 (2H).LC-MS (Método 2): R_t= 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

trans-3-[[3-[4-(Propan-2-iloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina



A 0 °C, se añadieron 103 mg (0,55 mmol) de (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato *terc*-butílico a 22 mg (0,55 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 5 ml de THF anhidro. Tras 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 90 mg (0,27 mmol) de 6-cloro-3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazina. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 40 °C.

- 5 Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentró.

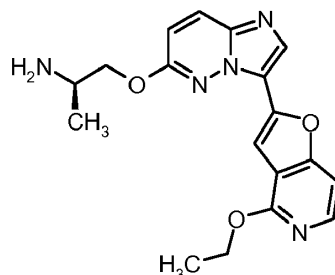
Se recogió el material en bruto obtenido en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante 10 min a la temperatura ambiente.

- 10 Se añadieron 5 ml de amoníaco (25 % en agua) cuidadosamente. Se añadió solución acuosa medio saturada de cloruro de sodio. Se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de amonio y se concentró.

- 15 Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida, dando 76 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,42 (6H), 2,35 -2,43 (2H), 3,70 -3,77 (1H), 5,46 (2H), 7,04 (1H), 7,33 (1H), 7,54 (1H), 8,04 (1H), 8,16 (1H), 8,18 (1H).LC-MS (Método 3): R_t= 0,78 min; MS (ESIpos) m/z = 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

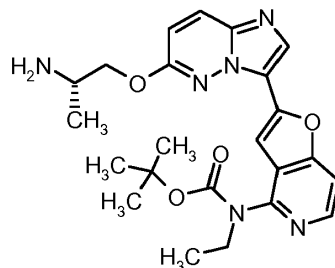
(2*R*)-1-[[3-(4-Etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi]-propan-2-amina



- 20 A una suspensión agitada de (2*R*)-2-aminopropan-1-ol (48 mg) en THF anhidro (6 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite; 42 mg) a 0 °C y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 6-cloro-3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (100 mg) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió etanol cuidadosamente, se agitó la mezcla durante cinco minutos y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de fase de amina-gel de sílice seguida de la cromatografía de gel de sílice dio 45 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,13 (3H), 1,37 (3H), 2,01 (2H), 3,31-3,41 (1H), 4,16 (1H), 4,29 (1H), 4,46 (2H), 7,03 (1H), 7,32 (1H), 7,45 (1H), 8,01 (1H), 8,11-8,18 (2H).LC-MS (Método 2): R_t= 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

[2-(6-[[[(2*S*)-2-Aminopropil]oxi]imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-furo[3,2-*c*]piridin-4-il]etilcarbamato *terc*-butílico

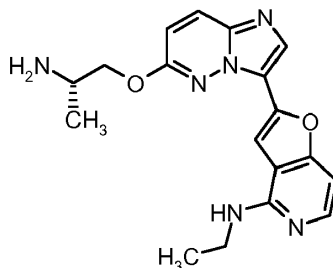


- 30 A una solución agitada de (2*S*)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina (130 mg) en 1-propanol (13 ml), se añadió solución de carbonato de potasio 2 M (0,7 ml), ácido {4-[(*terc*-butoxicarbonil)(etil)amino]furo[3,2-*c*]piridin-2-il]borónico en bruto (70 % p/p; 416 mg), trifenilfosfina (12,5 mg) y PdCl₂(PPh₃)₂ (33,5 mg). Se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 1 h. Se filtró la mezcla caliente a través de Celite y se retiró el disolvente al vacío. Se añadió una solución medio saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con una mezcla de diclorometano y metanol. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de diclorometano y hexano, dando 125 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,38 (9H), 1,97 (2H), 3,30-3,34 (1H), 3,85 (2H), 4,11 (1H), 4,27 (1H), 7,10 (1H), 7,35 (1H), 7,63 (1H),

8,17-8,25 (2H), 8,33 (1H).LC-MS (Método 5): $R_t = 1,13$ min; MS (ESIpos) $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

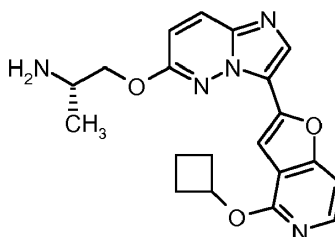
2-(6-(((2S)-2-Aminopropil)oxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-etilfuro[3,2-c]piridin-4-amina



- 5 A una suspensión agitada de [2-(6-(((2S)-2-aminopropil)oxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)furo[3,2-c]piridin-4-il]etilcarbamato *tert*-butílico (115 mg) en diclorometano (1 ml), se añadió TFA (0,4 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 h. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y metanol, y se añadió una solución saturada de carbonato de potasio hasta que se alcanzó el pH 9. Se separó la fase orgánica, y se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente al vacío. La cromatografía de gel de sílice dio un sólido
- 10 que se trituró con metanol, dando 83 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , señales detectadas), δ [ppm]= 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,66 (2H), 3,42-3,53 (2H), 4,24-4,36 (2H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,10 (1H), 7,68 (1H), 7,87 (1H), 8,05 (1H), 8,12 (1H).LC-MS (Método 5): $R_t = 0,93$ min; MS (ESIpos) $m/z = 353$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

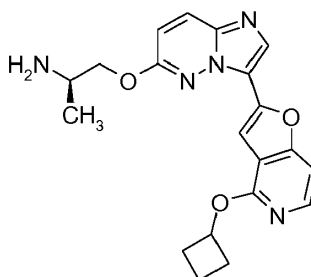
(2S)-1-({3-[4-(Ciclobutiloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)propan-2-amina



- 15 A una solución agitada de 100 mg (0,37 mmol) de (2S)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina en 6 ml de 1-propanol, se añadieron 550 μl (1,1 mmol) de solución de carbonato de potasio 2 M, 344 mg (0,74 mmol) de ácido [4-(ciclo-butiloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]borónico en bruto (50 % p/p), 17 mg (15 μmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). Se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 18 h. Se filtró la mezcla caliente a
- 20 través de Celite y se retiró el disolvente al vacío. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 29 mg del compuesto del título en forma de material sólido. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,59-1,88 (2H), 2,12 (1H), 3,48 (2H), 4,24 (1H), 4,40 (1H), 5,31 (1H), 7,04 (1H), 7,33 (1H), 7,47 (1H), 7,99 (1H), 8,12-8,21 (2H), 8,27 (1H).LC-MS (Método 3): $R_t = 1,27$ min; MS (ESIpos) $m/z = 190$ $[M+H]^{++}$.

Ejemplo 42

(2R)-1-({3-[4-(Ciclobutiloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)propan-2-amina



- 30 A una solución agitada de 100 mg (0,37 mmol) de (2R)-1-[(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propan-2-amina en 6 ml de 1-propanol, se añadieron 550 μl (1,1 mmol) de solución de carbonato de potasio 2 M, 344 mg (0,74 mmol) de ácido [4-(ciclobutiloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il]borónico en bruto (50 % p/p), 17 mg (15 μmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0). Se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 18 h. Se filtró la mezcla caliente a

través de Celite y se retiró el disolvente al vacío. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 32 mg del compuesto del título en forma de material sólido. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,59-1,88 (2H), 2,12 (2H), 3,48 (2H), 4,24 (1H), 4,40 (1H), 5,31 (1H), 7,04 (1H), 7,33 (1H), 7,47 (1H), 7,99 (1H), 8,12-8,21 (2H), 8,27 (1H) LC-MS (Método 3): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos) m/z = 190 [M+H]⁺⁺.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal según lo descrito en el presente documento mediante cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la materia. De igual manera, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre mediante cualquier procedimiento que sea conocido por 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. Dichas composiciones se pueden utilizar para conseguir 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 tratamiento para una afección o enfermedad en particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que sea relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones que se corresponden con una actividad eficaz del principio activo, de manera que cualquier efecto secundario que se pueda atribuir al vehículo no menoscabe los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto es preferentemente aquella cantidad que produzca un resultado o que ejerza una influencia en la afección que se esté tratando en particular. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica, usando cualquier forma farmacéutica unitaria convencional eficaz, incluyendo preparados de liberación inmediata, sostenida o temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse con bases para comprimido convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes previstos para facilitar la descomposición y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes previstos para mejorar el flujo del granulado del comprimido y prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y los punzones, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta, aceite esencial de gaulteria o aroma de cereza, previstos para potenciar las características estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes otros diversos materiales tales como revestimientos, o se puede modificar de otro modo la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, se pueden revestir comprimidos, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambos.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden presentarse en forma de emulsiones 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 naturales tales como goma arábiga y goma tragacanto; (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina; (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano; (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina

líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

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

- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, glicerol cetales 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, 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 un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

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

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

Los ejemplos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácido graso de polietilensorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de adición de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con los procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o de humectación y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectación que pueden ser un fosfátido natural tal como lecitina, un producto de condensación de 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-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano.

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

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

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos 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 los parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Dichos parches se pueden construir para la administración continua, intermitente o a demanda de los agentes farmacéuticos.

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

Se puede desear o necesitar la introducción de la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de administración mecánico. La construcción y el uso de los dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es conocida en la técnica. Las técnicas directas como, por ejemplo, la administración de un fármaco directamente al cerebro implican normalmente la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para traspasar la barrera hematoencefálica. En la patente de EE.UU. n.º 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991, se describe uno de dichos sistemas de administración implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del organismo.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados, en general, vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para la preparación de dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Powell, M. F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal de 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 de Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal de Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

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

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

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

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

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

agentes de desplazamiento 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);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

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

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tampón (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico);

agentes vehículo (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, edetato disódico y ácido edético);

- colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, Rojo FD&C n.º 3, Rojo FD&C n.º 20, amarillo FD&C n.º 6, azul FD&C n.º 2, verde D&C n.º 5, naranja D&C n.º 5, rojo D&C n.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);
- 5 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monostearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y ftalato acetato de celulosa);
- aromatizantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, esencia de anís, esencia de canela, cacao, mentol, esencia de naranja, esencia de menta y vainilla);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 10 **agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de pomada** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);
- 15 **potenciadores de la penetración** (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcoholes monohidroxílicos y polihidroxílicos, alcoholes mono- y polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerilo);
- 20 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes de endurecimiento** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- 25 **bases para supositorio** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, octoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato sódico y mono-palmitato de sorbitano);
- 30 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);
- agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);
- 35 **aglutinantes de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);
- diluyentes de cápsula y de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol, y almidón);
- 40 **agentes de revestimiento de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);
- 45 **excipientes de compresión directa de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);
- disgregantes de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón);

deslizantes de comprimido (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

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

agentes de opacidad de comprimido/cápsula (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

5 **agentes de pulido de comprimido** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnaúba y cera blanca);

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

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro sódico);

agentes de aumento de la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

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

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

15 Solución IV estéril: se puede fabricar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua para inyección estéril y ajustando el pH si es necesario. Se diluye la solución para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa al 5 % estéril y se administra como infusión IV a lo largo de aproximadamente 60 minutos.

20 Polvo liofilizado para la administración IV: se puede preparar un preparado estéril con (i) 100-1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado; (ii) 32-327 mg/ml de citrato sódico; y (iii) 300-3000 mg de dextrano 40. Se reconstituye la formulación con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye más aún con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra bien por bolo IV o por infusión IV durante de 15 a 60 minutos.

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

50 mg/ml del compuesto no hidrosoluble deseado de la presente invención;

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica;

25 4 mg/ml de TWEEN 80;

9 mg/ml de cloruro sódico;

9 mg/ml de alcohol bencílico.

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

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

40 Comprimidos: se prepara un gran número de comprimidos a través de procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria es de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para favorecer la sabrosidad, y mejorar el aspecto y la estabilidad o para retardar la absorción.

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

Terapias de combinación

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

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

- uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según lo definido anteriormente; y
- uno o más segundos principios activos seleccionados de agentes antineoplásicos quimioterapéuticos.

La expresión "agentes antineoplásicos quimioterapéuticos" incluyen, pero sin limitación:

1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfano, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolínato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracil, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinina, letrozol, leuporelina, levamisol, lisurida, lobarplatin, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, orelvequina, oxaliplatino, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidróico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procabazina, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedróico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, streptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, teniposida, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio 90, cinostatina, cinostatina estimulámero, ácido zoledróico, zorubicina o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BAY 80-6946, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfano, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatina, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucil, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucina diftotox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidróico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracil (5-FU), fluoximésterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, HCl de granisetron, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A,

interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleucina-2, intron A, iressa, irinotecano, kytril, lapatinib, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica de ácido levofolínico, levotroid, levoxil, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamin, acetato de medroxiprogésterona, acetato de megestrol, melfalan, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, HCl de ondansetrón, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, HCl de pilocarpina, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarian, procarbicina, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A, romurtida, salagen, sandostatin, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxana, solu-medrol, ácido esparfósico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio 89, sunitinib, sintroide, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactona, taxotere, teceleucina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, thiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicin, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulicina, zinocard, estimalámero de cinostatina, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentan, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, DSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecano, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio 166 DOTMP, ácido ibandróico, interferón gamma, intron-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinóico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos

Los agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero sin limitación, los compuestos enumerados en las pautas de fármacos de quimioterapia contra el cáncer en la 11ª edición del Merck Index, (1996), que se incorpora en el presente documento por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucil, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxixurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbicina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina y vindesina.

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

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para su uso en la composición de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes antineoplásicos tales como epotilona y sus derivados, irinotecano, raloxifeno y topotecano.

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

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

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

- 5 - uno o más compuestos de fórmula general (I), anterior, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos; y
- 10 - 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; Predinisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-deoxiadenosina; Tioguanina; un agente antiandrogénico tal como Flutamida, acetato de Ciproterona o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino tal como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

15 Los compuestos de la invención también pueden combinarse con agentes antiangiogénicos tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentina, sorafenib o sunitinib. También son posibles combinaciones con inhibidores de proteosomas o inhibidores de mTOR, o agentes antihormonales o inhibidores de enzima metabólica esteroidea.

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

- 20 (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada uno de los agentes por sí solo;
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes terapéuticos administrados;
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que tolera bien el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapia de un solo agente y otras terapias combinadas determinadas;
- 25 (4) proporcionar un tratamiento de espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, en especial, en los seres humanos;
- (5) proporcionar un mayor índice de respuesta entre los pacientes tratados;
- (6) proporcionar un período de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales;
- 30 (7) proporcionar un período más prolongado antes de que se produzca la progresión del tumor y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos igual de buenos que los de los agentes usados por sí solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagonistas.

Procedimientos de sensibilización de células para la radiación

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

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

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

En una realización, la célula se destruye tratando la célula con al menos un agente que daña el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que daña el ADN para eliminar la célula. Los agentes que dañan el 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, la célula se destruye tratando la célula con al menos un procedimiento para causar o inducir daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, la activación de una vía de señalización celular que dañe el ADN al activarse la vía, inhibición de una vía de señalización celular que dañe el ADN cuando se inhiba la vía y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que dicho cambio produce daño en el ADN. A modo de ejemplo no limitante, se puede inhibir una vía de reparación del ADN en una célula, impidiendo así la reparación del daño del ADN y produciendo una acumulación anormal de daño en el ADN en una célula.

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

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

Según lo mencionado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular, aquellas en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia incontrolados de células, las respuestas inmunes 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, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón microcítico y no microcítico, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

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

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

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

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

El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", como se usan en el presente documento, han de entenderse preferentemente que significan una respuesta que es inferior o superior a la normal, y que está asociada con, es responsable de o produce la patología de dichas enfermedades.

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

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a compuestos de la presente invención y a composiciones de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar

- para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc. la proliferación celular y/o división celular y/o producir apoptosis. Dicho procedimiento comprende la administración a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, hidrato, solvato o éster del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebral, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, ocular, hepático, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Dichos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.
- 10 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.
- Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico o no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.
- 15 Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tallo cerebral y del hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.
- Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer prostático y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de útero, de ovarios, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.
- 20 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de glándulas salivales.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renal papilar humano.
- Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- 25 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula hepática con o sin variante fribrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de vesícula biliar intrahepática) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.
- Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células Merkel y cáncer de piel no melanoma.
- 30 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad bucal y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma asociado al SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.
- Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blanco, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.
- 35 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 composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- 40 El término "tratar" o "tratamiento", según lo expuesto a lo largo del presente documento, se usa convencionalmente, por ejemplo, para el tratamiento o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, paliar, mejorar la afección de, etc., una enfermedad o un trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con las quinasas

- 45 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de quinasa extracelular mitógena aberrante, incluyendo, pero sin limitación, apoplejía, insuficiencia cardíaca, hematomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo a xenoinjertos, choque séptico o asma.
- Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en el apartado de antecedentes anterior. No obstante, dichos cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o de la relación entre la quinasa y el trastorno.
- 50

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

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

Procedimientos para el tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

Una expresión inapropiada o ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Existe una serie de afecciones patológicas asociadas al crecimiento de los vasos sanguíneos externos. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena de la retina y retinopatía del prematuro [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, restenosis intra-stent, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el mayor riesgo sanguíneo asociado con el tejido canceroso y neoplásico estimula el crecimiento, conduciendo a un rápido agrandamiento tumoral y metástasis. Asimismo, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, estimulando la metástasis y la consiguiente propagación del cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos relacionados con la angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, mediante la inhibición y/o la reducción de la formación de los vasos sanguíneos, inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de células endoteliales y otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como causando la muerte celular o apoptosis de dichos tipos de células.

Dosis y administración

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

La cantidad total del principio activo que se administre, en general, estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg peso corporal al día. Las pautas posológicas clínicamente útiles variarán de una a tres veces al día de dosificación y una vez cada cuatro semanas de dosificación. Por otra parte, los "días de descanso" en los que no se dosifica al paciente un fármaco durante un período de tiempo determinado, pueden ser beneficiosos para el equilibrio global entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1.500 mg de principio activo, y se puede administrar de una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración por inyección, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión sería preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. La pauta posológica rectal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. La pauta posológica vaginal diaria media será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. La pauta posológica tópica diaria media será preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados de 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. La pauta posológica de inhalación diaria media será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg del peso corporal total.

Como es evidente, la pauta posológica inicial y de continuación específica para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección, según lo determinado por el especialista responsable que realice el diagnóstico, la actividad del compuesto empleado en concreto, la edad y el estado general del paciente, el período de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. Los expertos en la técnica podrán determinar modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención, o sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable usando los ensayos de tratamiento convencionales.

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

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

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

Los experimentos de ensayos ilustrativos que se describen en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención, y la invención no se limita a los ejemplos dados.

10 Ensayos biológicos:

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

- el valor medio, también denominado media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido entre el número de veces ensayados; y
- el valor de la mediana representa el valor central del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente y descendente. Cuando el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor que está en el medio. Cuando el número de valores de los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores que están en el medio.

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

Ensayo de quinasa MKNK1

Se cuantificó la actividad inhibidora de MKNK1 de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo TR-FRET de MKNK1 según lo descrito en los siguientes párrafos.

Se adquirieron de Carna Biosciences (producto n.º 02-145) una proteína de fusión recombinante de Glutación-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humana (aminoácidos 1-424 y T344D de número de acceso BAA 19885.1), expresadas en células de insecto usando sistema de expresión de baculovirus y purificadas por cromatografía de afinidad en glutatión-sefarosa, y se usó como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado biotin-Ahx-IKKRKLTRRSLKG (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 concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotritol 1,0 mM, Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (0,1 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla de ensayo resultante durante un período de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de MKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,05 µg/ml. Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina 5 nM-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína ribosómica S6 1 nM (pSer236) de Invitrogen [n.º 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 de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para dejar que se formara el complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución

preparadas por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones 100 veces concentrada en DMSO por diluciones 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1: CI_{50} de MKNK1

Ejemplo	CI_{50} de MKNK1 [nM]
1	17
10	34
11	17
12	26
13	5
2	3
3	11
4	20
5	21
6	23
7	25
8	28
9	48
14	5
15	12
16	8
17	67
18	17
19	17
20	64
21	10
22	14
23	32
24	3
25	16
26	100
27	153
28	7
29	8
30	137
31	13
32	14
33	99
34	5
35	21
36	4
37	7
38	8
39	250
40	5

5

Ensayo alta concentración de ATP de quinasa MKNK1

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

- 10 Se adquirió de Carna Biosciences (producto n.º 02-145) una proteína de fusión recombinante de Glutación-S-Transferasa (GST, N-terminal) y MKNK1 de longitud completa humano (aminoácidos 1-424 y T344D de número de acceso BAA 19885.1), expresadas en células de insecto usando un sistema de expresión de baculovirus y se purificaron por cromatografía de afinidad en glutatión-sefaraosa y se usaron como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (extremo C en forma amida), que
- 15 se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl of una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM a pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditiotreitól 1,0 mM,

Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de iniciarse la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato (0,1 1 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,06 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 30 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de MKNK1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,003 µg/ml. Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina 5 nM-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-proteína ribosómica S6 1 nM (pSer236) de Invitrogen [n.º 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 de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM a pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para dejar que se formara el complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 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, las series de dilución preparadas por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones 100 veces concentrada en DMSO por diluciones en serie, las concentraciones exactas pueden variar en función del pipeteador usado) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 2: CI_{50} de alta concentración de ATP de MKNK1

Ejemplo	CI_{50} de alta concentración de ATP de MKNK1 [nM]
1	53
10	62
11	59
12	65
13	16
2	5
3	27
4	91
5	65
6	37
7	91
8	136
9	94
14	34
15	31
16	19
17	127
18	43
19	34
20	132
21	31
22	79
23	57
24	4
25	28
26	216
27	259
28	13
29	16
30	309
31	28
32	37
33	117

(Continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ de alta concentración de ATP de MKNK1 [nM]
34	15
35	44
36	4
37	17
38	23
39	593
40	13
41	19
42	26

Ensayo de quinasa CDK2/CycE

Se cuantificó la actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo TR-FRET de CDK2/CycE según lo descrito en los siguientes párrafos.

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

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

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para dejar que se formara el complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. A continuación, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución preparadas por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones 100 veces concentrada en DMSO por diluciones 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI₅₀ mediante un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa PDGFRβ

Se cuantificó la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo HTRF de PDGFRβ según lo descrito en los siguientes párrafos.

Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de PDGFRβ humana (aminoácidos 561-1106, expresadas en células de insectos [SF9] y purificadas por cromatografía de afinidad, adquiridas en ProQinase [Friburgo i.Brsg., Alemania]. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de PDGFRβ en tampón de ensayo acuoso [HEPES/NaOH 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 2,5 mM, ditiotritol 2,5 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM] en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un período de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de PDGFRβ en el ensayo dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima estaban en el intervalo de aproximadamente 125 ng/µl. (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción 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 quelato de europio 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, pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado y la estreptavidina-XLent y el quelato de Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XLent. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces en serie, 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores Cl_{50} según un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa Fyn

Se usó como quinasa un dominio de quinasa recombinante humana marcada con His6 C-terminal de T-Fyn humana expresada en células de insecto infectadas con baculovirus (adquirido en Invitrogen, P3042). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-KVEKIGEGTYGVV (extremo C en la forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, de la empresa Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 25 mM, pH 7,2, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotritol 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v), Nonidet-P40 al 0,03 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,2 µM) en tampón de ensayo, y se incubó la mezcla de ensayo resultante durante un período de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Fyn dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima eran de 0,13 nM. Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de 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 quelato de europio 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, pH 7,0).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado y la estreptavidina-XL y el quelato de Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces en serie, 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores Cl_{50} según un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de quinasa Flt4

Se cuantificó la actividad inhibidora de Flt4 de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo TR-FRET de Flt4 según lo descrito en los siguientes párrafos.

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

10 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Flt4 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditioneitol 2 mM, Triton-X100 (Sigma) al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM y β-fosfo-glicerol 5 mM] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de Flt4 en el ensayo dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima estaban en el intervalo de aproximadamente 120 pg/µl. (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y PT66-Tb-Criptato 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, pH 7,5).

25 Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado y la estreptavidina-XL665 y el Criptato de Tb PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el Criptato de Tb PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces en serie, 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI_{50} según un ajuste de 4 parámetros.

35 Ensayo de quinasa TrkA

Se cuantificó la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo HTRF de TrkA según lo descrito en los siguientes párrafos.

40 Como quinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento C-terminal de TrkA humana (aminoácidos 443-796, expresadas en células de insectos [SF9] y purificadas por cromatografía de afinidad, adquiridas en Proqinase [Friburgo i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu, Tyr (4:1) (n.º 61GTOLBA) de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

45 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO, en una placa de microvaloración de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS/HCl 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditioneitol 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EDTA 0,2 mM] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes de iniciarse de la reacción de la quinasa. A continuación, se inició la reacción de la quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (2,27 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de TrkA en el ensayo dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió como apropiado un ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas de enzima estaban en el intervalo de aproximadamente 20 pg/µl. (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). Se detuvo la reacción 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 quelato de europio 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, pH 7,5).

Se incubó la mezcla resultante durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado y la estreptavidina-XL665 y el quelato de Eu PT66. A continuación, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu PT66 a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras una excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, se ensayaron los compuestos de ensayo en la misma placa de microvaloración a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, la serie de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las soluciones madre concentradas 100 veces en serie, 1:3) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores CI₅₀ según un ajuste de 4 parámetros.

Ensayo de fosforilación AlfaScreen SureFire eIF4E Ser209

Se usa el ensayo de fosforilación AlfaScreen SureFire eIF4E Ser209 para medir la fosforilación de eIF4E endógeno en lisados celulares. La tecnología AlfaScreen SureFire permite la detección de proteínas fosforiladas en lisados celulares. En este ensayo, se capturan complejos de anticuerpo de tipo sándwich que se forman únicamente en presencia del analito (p-eIF4E Ser209), perlas donantes y aceptor de AlfaScreen, acercándolas en íntima proximidad. La excitación de la perla donante provoca la liberación de moléculas de oxígeno singlete que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras, produciendo la emisión de luz a 520-620 nm.

Surefire EIF4e Alfascreen en células A549 con estimulación FCS al 20 %

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

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

Se determinaron los valores de CI₅₀ por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Para los expertos en la materia será evidente que es posible realizar otros ensayos de quinasa MKNK-1 análogos usando los reactivos apropiados.

Así pues, los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente una o más quinasas MKNK-1 y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular, aquellas en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia incontrolados de células, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por MKNK-1, más en particular, en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontrolados, las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las 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, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Listado de secuencias

<110> BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
 <120> IMIDAZOPIRIDAZINAS AMINO-SUSTITUIDAS
 5 <130> BHC113086 PCT-EP
 <140> EP12806400.3
 10 <141> 10-12-2012
 <150> EP12191774.4
 <151> 08-11-2012
 <150> EP11193004.6
 15 <151> 12-12-2011
 <160> 5
 <170> BiSSAP 1.3
 20 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> organismos sintéticos
 25 <400> 1

 Ile Lys Lys Arg Lys Leu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Lys Gly
 1 5 10
 30 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> organismos sintéticos
 35 <400> 2

 Ile Lys Lys Arg Lys Leu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Lys Gly
 1 5 10
 40 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 3

 Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser Glu Gly
 1 5 10
 50 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4

 Lys Val Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly Val Val
 1 5 10
 55 <210> 5

ES 2 650 915 T3

<211> 15
 <212> PRT
 <213> organismos sintéticos

5 <400> 5

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys

1

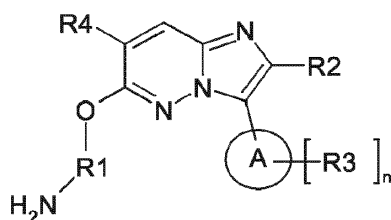
5

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

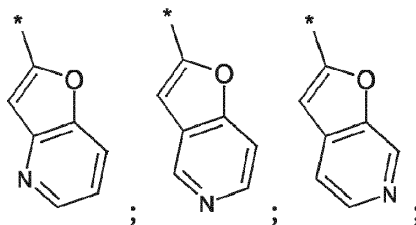


(I)

en la que:



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R4 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo- de 3 a 10 miembros, arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, alquinilo 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, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

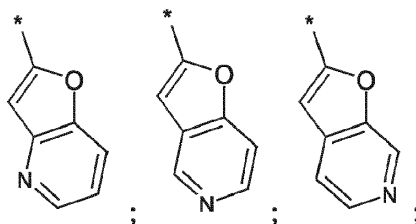
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, alquinilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquiloxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

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

R4 representa un sustituyente seleccionado 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-, haloalquilo C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, alquinilo 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, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR',
 -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

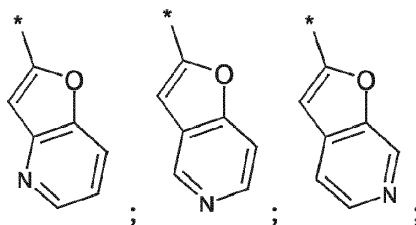
n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, alqueno C₂-C₆-, alquino C₂-C₆-,
 cicloalquilo C₃-C₁₀-, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo-
 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo
 C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R;
 heteroarilo- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR',
 -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquilo C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo 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-, haloalquilo 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, alquilo C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR',
 -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

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

alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

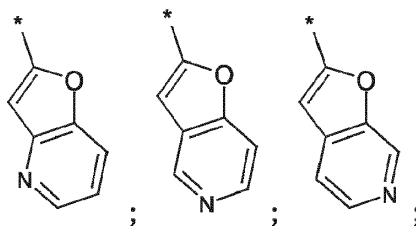
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

- 10 R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, de:

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

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado de:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquilo C₁-C₆-, haloalquilo 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-;

- 25 R representa un sustituyente seleccionado de:

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

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

- 35 alquilo C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-;

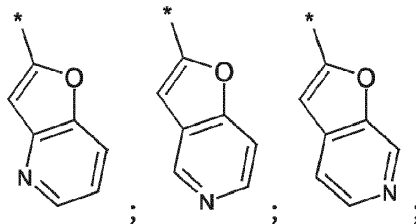
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado de:



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

R1 representa un grupo alquilo C₂-C₆- lineal, un grupo alquilo C₃-C₆- ramificado o un grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de:

a heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que está conectado en forma de espiro; arilo- opcionalmente sustituido una o dos veces, independientemente entre sí, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, 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;

n representa un número entero de 0 o 1;

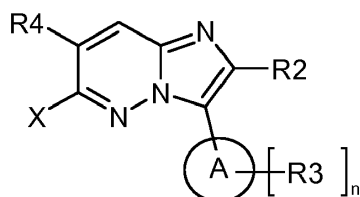
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

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

- (1S)-2-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;
trans-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;
 (2R)-1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (1S)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;
 (2S)-1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]pyndazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (2R)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;
 (1R)-2-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;
 (2R)-2-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-amina;
 (1R)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-1-feniletanamina;
 (2R,3R)-3-(benciloxi)-1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]butan-2-amina;
 (2R)-1-(benciloxi)-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (2S)-1-[[3-(furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 sal de *trans*-3-[[3-(furo[2,3-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutan-amina con ácido fórmico;
 sal de *trans*-3-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutan-amina con ácido fórmico;
 (2R)-2-amino-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-1-ol;
 3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-1-amina;
 (2R)-1-[[3-(furo[3,2-b]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (1S,3R)-3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina;
 (2S)-1-[[3-(4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (2S)-1-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 sal de *trans*-4-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclohexanamina con ácido fórmico;
 1-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-metilpropan-2-amina;
 3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-2-fenilpropan-1-amina;
trans-3-[[3-(4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutanamina;
 (2S)-1-[[3-(4-(ciclopropilmetoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 (2R)-1-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 1-[[3-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-metil]oxetan-3-il]metanamina;
trans-3-[[3-(furo[3,2-b]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutan-amina;
trans-3-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclobutan-amina;
 (2S)-1-[[3-(furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-3-metilbutan-2-amina;
 (1S,2S)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]ciclopentanamina;
 (2S)-1-[[3-(4-etoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;
 2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-3-fenilpropan-1-amina;
 (2S)-1-[[3-(4-(2,2-dimetilpropoxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propan-2-amina;

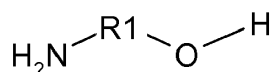
2-{6-[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il}furo[3,2-*c*]piridin-4-ol;
trans-3-{[3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-ciclobutanamina;
trans-3-({3-[4-(propan-2-iloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi)ciclobutanamina;
 5 (2*R*)-1-{[3-(4-etoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-propan-2-amina;
 [2-(6-{[(2*S*)-2-aminopropil]oxi}imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)furo[3,2-*c*]piridin-4-il]etilcarbamato *terc*-butílico;
 2-(6-{[(2*S*)-2-aminopropil]oxi}imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-etilfuro[3,2-*c*]piridin-4-amina;
 (2*S*)-1-({3-[4-(ciclobutiloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-oxi)propan-2-amina;
 y (2*R*)-1-({3-[4-(ciclobutiloxi)furo[3,2-*c*]piridin-2-il]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-oxi)propan-2-amina,
 o un estereoisómero, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo.

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 a un compuesto intermedio de fórmula general (V):



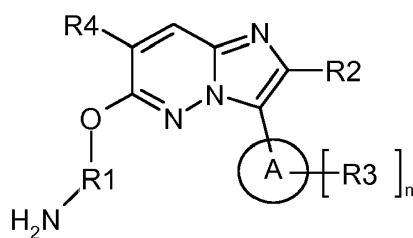
(V)

en la que A, R2, R3, R4 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un átomo de halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfonato, reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R1 se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

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

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

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

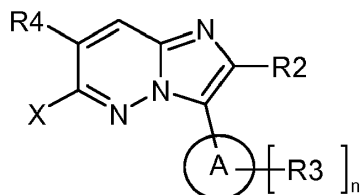
10. Una combinación farmacéutica que comprende:

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

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

12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, o uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular, en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia incontrolados de células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la vía de MKNK-1, más en particular, en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia incontrolados de células, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores de pulmón microcítico y no microcítico, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

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



(V)

en la que A, R2, R3, R4 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un átomo de halógeno o un grupo perfluoroalquilsulfonato, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (V) de acuerdo con la reivindicación 13, en el que X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato.

15. El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato.