

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 981**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/EP2013/056532**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13712784 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2834245**

54 Título: **Imidazopiridazinas sustituidas con amino**

30 Prioridad:

04.04.2012 EP 12163170

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 660 981 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazopiridazinas sustituidas con amino

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

actividad de MKNK podría proporcionar un enfoque terapéutico apropiado para combatir el cáncer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

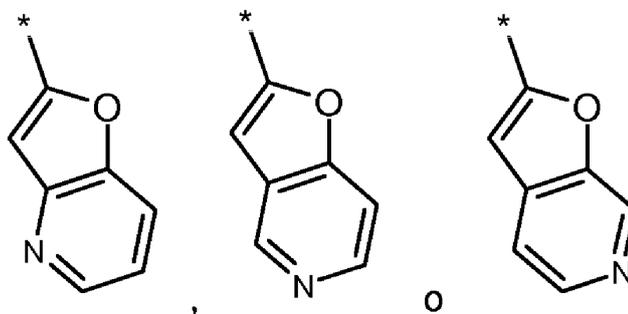
- 45 En *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 7604-7614, hay un artículo titulado "*Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase*" y desvela, entre otras, imidazo[1,2-*b*]piridazinas como estructuras inhibitoras utilizadas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

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

- 50 En *Cancer. Res.*, del 1 de marzo de 2011, 71, 1849-1857 hay un artículo titulado "*Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E fosforylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases*" y desvela, entre otras cosas, que el agente antifúngico conocido cercosporamida es un inhibidor de MKNK1.

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

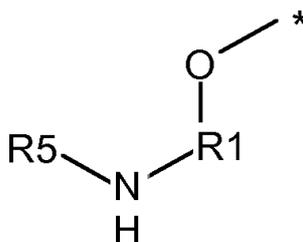
- en su posición 3, un:



5

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

- en su posición 6, un grupo de estructura:



10

en la que:

- * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,
- R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, y
- R5 representa:

15

ya sea:

- o un sustituyente como se define en el presente documento;

o:

- o junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros como se define en el presente documento;

20

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 define en el presente documento y como se denominará en lo sucesivo "compuestos de la presente invención" o su actividad farmacológica.

25

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

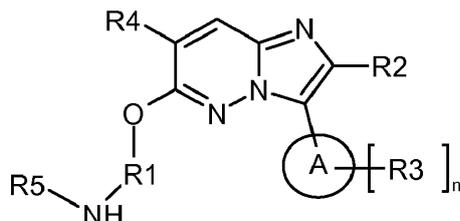
En particular, sorprendentemente se ha descubierto que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente MKNK-1 y por tanto pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada o de enfermedades acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada o respuesta inflamatoria inapropiada, en particular en las que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular

30

5 inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada están mediados por la cinasa MKNK-1, tal como, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, lo que incluye los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de los mismos.

Descripción de la invención

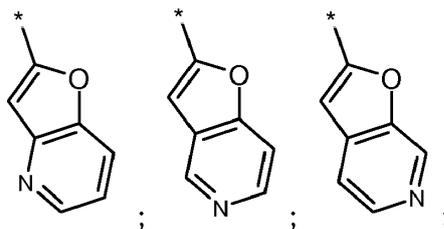
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):



10 (I)

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;

15 R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-alquiloxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

25 R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil 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, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -C(=O)NH₂,

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

R representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R";

R' y R" representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆-;

R5 representa:

ya sea:

20 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil-C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

o:

25 - junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, -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(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R";

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

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

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

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

40 La expresión "alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-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

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

50 La expresión "halo-alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en la que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente y en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo un átomo de halógeno independientemente de otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

La expresión "alcoxi C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en la que la expresión "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi o un isómero del mismo.

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

- 10 La expresión "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₂-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en la que uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, *sec*-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, en la que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente o un isómero del mismo.

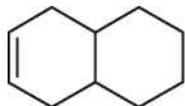
- 15 La expresión "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en la que uno o más de los átomos hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente,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

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

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

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

La expresión "cicloalqueno C₄-C₁₀" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro enlaces dobles, conjugados o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo o un hidrocarburo bicíclico, por ejemplo:



La expresión "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno.

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

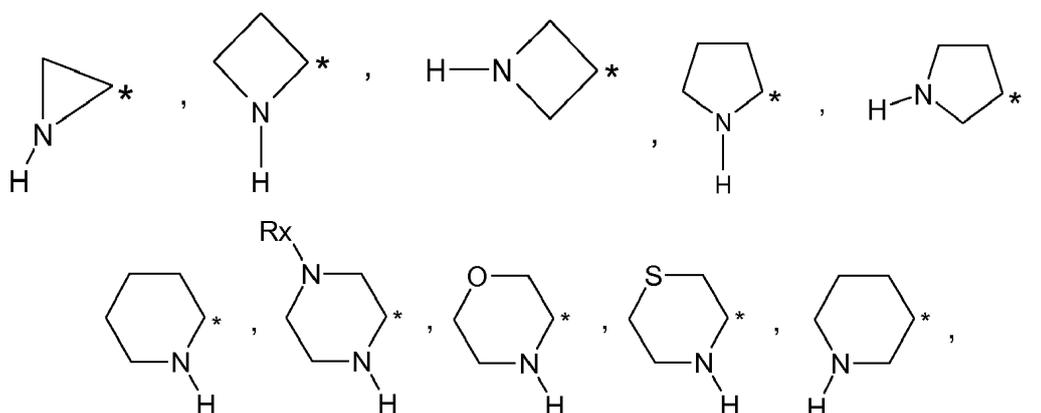
En particular, sin quedar ligado a limitación alguna, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo o un anillo de 6 miembros,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

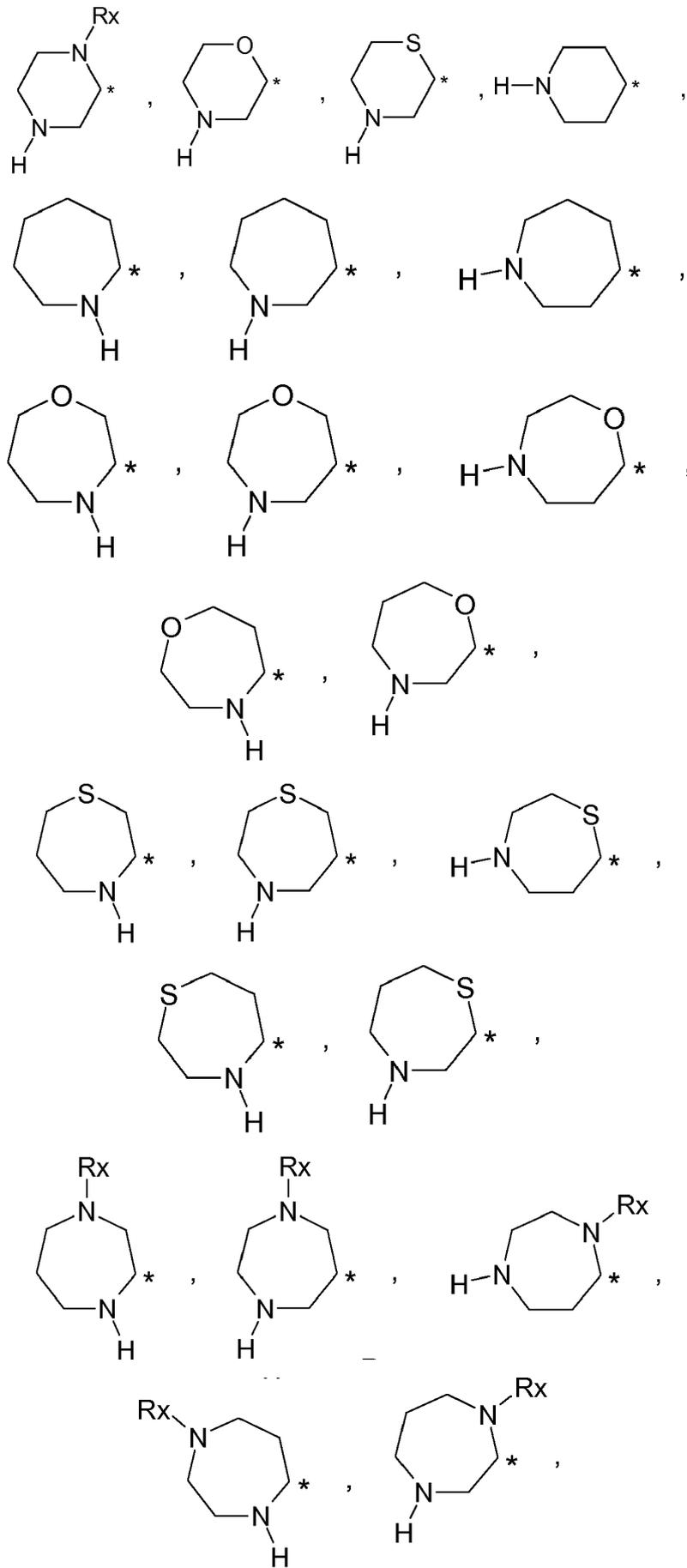
Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, sin quedar ligado a limitación alguna, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, por ejemplo puede contener uno o más enlaces dobles, tal como, sin quedar ligado a limitación alguna, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo o puede estar benzocondensado, tal como, sin quedar ligado a limitación alguna, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

La expresión "heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros", ha de entenderse que significa un anillo hidrocarbonado insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o halo-alquilo C₁-C₆; siendo posible que dicho grupo heterocicloalqueno esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si se encuentra presente, el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dicho heterocicloalqueno pueden contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo un grupo 4H-pirranilo, 2H-pirranilo, 3H-diazirino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo o 4H-[1,4]tiazinilo o puede estar benzocondensado.

La expresión "grupo de amina secundaria cíclica de 3 a 7 miembros", se debe entender como un grupo seleccionado de:





en las que:

Rx representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆- o halo-alquil C₁-C₆-; y

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

5 El término "arilo" ha de entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado monovalente, aromático o parcialmente aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), en particular un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo o un anillo con 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo o un anillo con 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo un grupo antranilo.

10 El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), en particular 5 o 6 o 9 o 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre y además en cada caso puede estar benzocondensado. En particular, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, 15 tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.* y benzoderivados de los mismos, tal como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.* y benzoderivados de los mismos, tal como quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purinilo, 20 *etc.* y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepínilo, *etc.*

En general y a menos que se menciones lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. De este modo, a modo de ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, 25 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.

La expresión "C₁-C₆", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" ha de entenderse que significa un grupo 30 alquilo con un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además ha de entenderse que dicho término "C₁-C₆" ha de interpretarse como cualquier subintervalo 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 en particular C₁-C₂.

De forma similar, como se usa en el presente documento, la expresión "C₂-C₆", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno C₂-C₆" y "alquino C₂-C₆", ha de entenderse 35 que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Adicionalmente ha de entenderse que dicho término "C₂-C₆" ha de interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; en particular C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, la expresión "C₃-C₆", como se usa en todo el presente documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", ha de entenderse que significa un grupo 40 cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además ha de entenderse que dicho término "C₃-C₆" ha de interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; en particular C₃-C₆.

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

La expresión "opcionalmente sustituido" hace referencia a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o los restos especificados. 50

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

Como se usa en la presente memoria, el término "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se debe entender como que significa "uno, dos, 55 tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

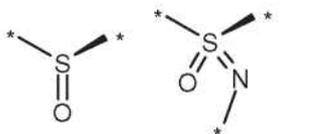
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como uno en el que al menos un átomo se ha reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente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

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

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

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

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



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

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

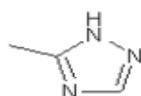
Son compuestos preferidos los que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del ámbito de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación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

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

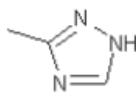
Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros unos de otros se hace referencia a la Sección E de las Reglas IUPAC (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

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

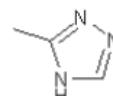
10 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H o incluso una mezcla en cualquier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



Tautómero 1H



Tautómero 2H



Tautómero 4H.

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

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

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

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

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, en forma de una base libre o en forma de un ácido libre, o como un zwitterion o puede existir en forma de una sal.

30 Dichas sales pueden ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, en particular cualquier sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable utilizada habitualmente en farmacia.

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

35 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que sea suficientemente básico para formar una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico o con un ácido orgánico, tal como los ácidos fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, 45 adipico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerosulfónico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Adicionalmente, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un

catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etilglucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroximetil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo y butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

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

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

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

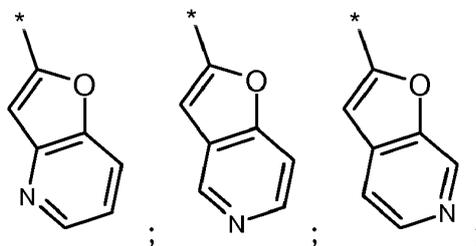
Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ásteres de fosfato y éteres de aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *in vivo* para proporcionar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

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

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I), mencionada anteriormente, 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 alquil C₁-C₆, un alquil C₃-C₆ ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alqueniil C₂-C₆, alquiniil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente

cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

5 R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R' -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

15

R representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

25

R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆;

R5 representa:

30 ya sea:

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

o:

35 - junto con el átomo de carbono al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, -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(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R' -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'';

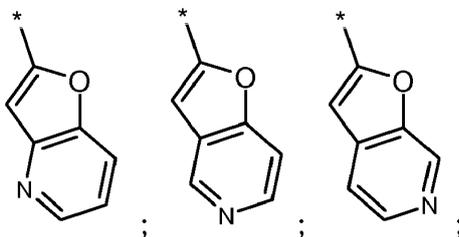
n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

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

5 R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueni C₂-C₆-, alquini C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-alquilo C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

15 R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquilo, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, heteroaril-;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueni C₂-C₆-, alquini C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30 R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆;

R5 representa:

ya sea:

35 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueni C₂-C₆-, alquini C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'';

o:

- junto con el átomo de carbono al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros;

40 n representa un número entero de 0 o 1;

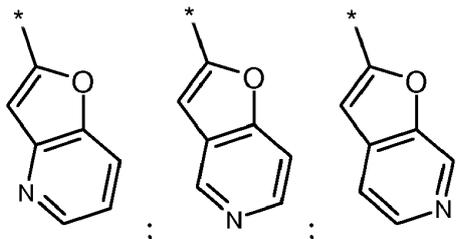
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con un cuarto realización del primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula general (I), mencionados anteriormente, en la que:



5

representa un grupo seleccionado entre:



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

10

R1 representa un grupo alquil C₁-C₅- lineal, un alquil C₃-C₅- ramificado o un cicloalquilo C₄-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

15

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquilo, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, heteroaril-;

20

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R";

25

R' y R" representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

30

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆;

R5 representa:

ya sea:

35

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquénil C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -S(=O)R', -S(=O)₂R';

o:

- junto con el átomo de carbono al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros;

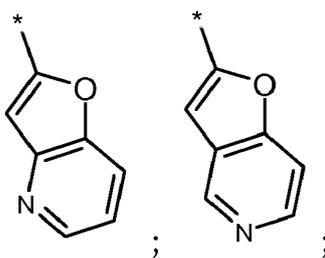
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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

10 R1 representa un grupo alquil C₁-C₅- lineal, un alquil C₃-C₅- ramificado o un cicloalquilo C₄-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R;

15 R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno;

R5 representa:

ya sea:

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-;

o:

25 - junto con el átomo de carbono al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros;

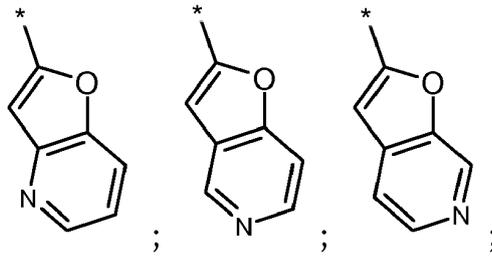
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado entre:



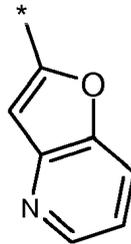
en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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

5



representa un:

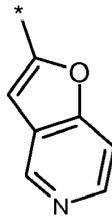


grupo;
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



representa un:

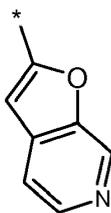


15 grupo;
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

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



20 representa un:



grupo;

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

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

R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-alquiloxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-.

15

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

R2 representa un átomo de hidrógeno.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, aun grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil 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, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

30

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

30 R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; -C(=O)NH₂, grupo -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''.

35

40

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

R representa un sustituyente seleccionado entre:

45 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -

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

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

R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , haloalquilo C_1-C_6 .

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

R5 representa:

ya sea:

15 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueniil C_2-C_6 , alquiniil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquil C_1-C_6 , aril-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$;

o:

- junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueniil C_2-C_6 , alquiniil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , aril-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

25

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

R5 representa:

30 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueniil C_2-C_6 , alquiniil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquil C_1-C_6 , aril-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$.

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

R5 representa:

35 - junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, alquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alqueniil C_2-C_6 , alquiniil C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , aril-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, alquil C_1-C_6-S , $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$.

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

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

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

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

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

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

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquilo, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, heteroaril-.

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

R5 representa:

- 10 - junto con el átomo de carbono al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros.

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

n representa un número entero de 0 o 1.

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

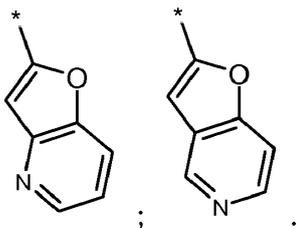
R1 representa un grupo alquil C₁-C₅- lineal, un alquil C₃-C₅- ramificado o un cicloalquilo C₄-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

- 20 un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R.

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



- 25 representa un grupo seleccionado entre:



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

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

- 30 R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R.

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

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alcoxi C₁-C₆-.

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

R4 representa un átomo de hidrógeno.

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

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno.

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

10 R5 representa:

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-;

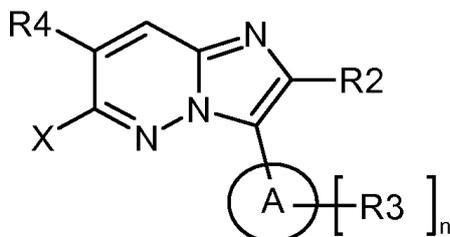
En una realización más del aspecto anteriormente mencionado, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma de o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo o una mezcla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

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

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

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

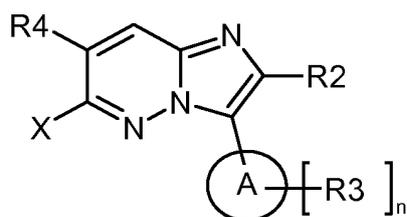
25 De acuerdo con un aspecto adicional, se divulgan en el presente documento compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I) en particular en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, en el presente documento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



(V)

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

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



(V)

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

Sección experimental

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

Abreviatura	Significado
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
EM	Espectroscopía de masa
T _R	tiempo de retención
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento
h	Hora
min	minutos

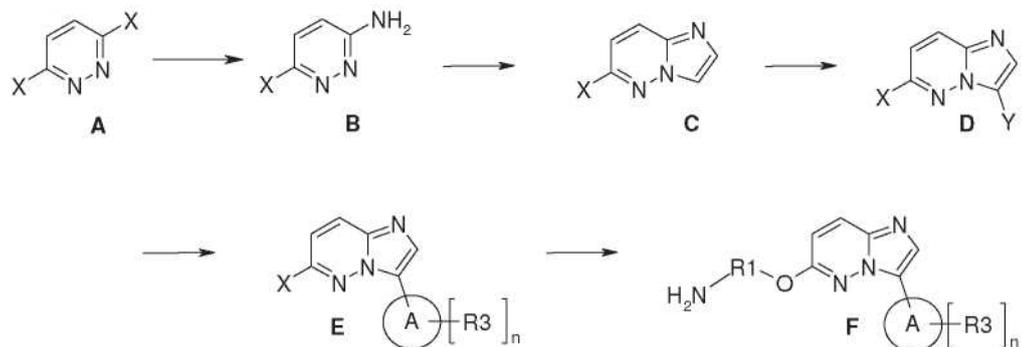
Síntesis de los compuestos (visión de conjunto)

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se describe en la siguiente sección. El Esquema 1 y los procedimientos que se describen a continuación ilustran vías de síntesis para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Para el experto en la materia resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 de diversas maneras. Por tanto no se pretende que las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 sean limitantes. Además, puede conseguirse la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5 y A antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por un experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de un grupo funcional que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por un experto en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible realizar dos o más etapas sucesivas sin un procesamiento intermedio, por ejemplo, en una reacción en una sola etapa, como es bien conocido un experto en la materia.

15

20

Esquema 1:



En el que A, R1, R2, R3, R4, R5 y n son como se han definido anteriormente y X e Y representan un grupo saliente, que puede ser un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de yodo o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, por ejemplo.

En la primera etapa, un compuesto de fórmula **A**, es decir, una dicloropiridazina que lleva sustituyentes X apropiados, puede hacerse reaccionar con amoníaco a una temperatura y una presión elevadas para proporcionar un compuesto de fórmula general **B** [en analogía con el documento WO 200733080 que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia].

En la segunda etapa, el compuesto de fórmula general **B** se hace reaccionar, por ejemplo, con un diacetal de cloro-acetaldehído o de bromo-acetaldehído para proporcionar el sistema de anillos bicíclico **C** [en analogía con el documento DE 102006029447, que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia].

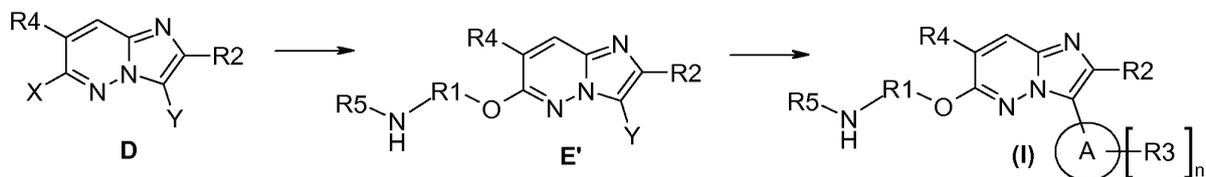
La activación de la posición 3 del sistema de anillos bicíclico para proporcionar un compuesto de fórmula general **D**, puede conseguirse, por ejemplo, mediante bromación o yodación de un compuesto de fórmula general **C**, mediante el uso de N-bromo-succinimida o de N-yodo-succinimida, respectivamente.

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

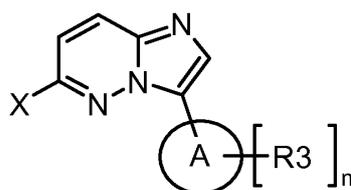
Los compuestos de fórmula general E sirven como intermedios centrales en la introducción de diversas cadenas laterales que contienen funciones alcohol, lo que da como resultado éteres de imidazopiridazinilo de fórmula general (I). La introducción de las cadenas laterales puede conseguirse, por ejemplo, empleando bases, tales como el hidruro sódico. Dependiendo de la naturaleza de la cadena lateral, puede ser necesario realizar estas reacciones a temperaturas elevadas. También puede ser necesario introducir cadenas laterales que comprendan grupos protectores adecuados para los grupos funcionales que puedan alterar la reacción deseada.

La cuarta y la quinta etapa de la secuencia descrita anteriormente también pueden interconvertirse como se ilustra en el esquema 2.

Esquema 2:

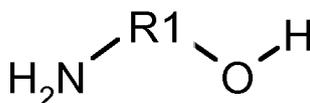


De acuerdo con una realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula general (V)



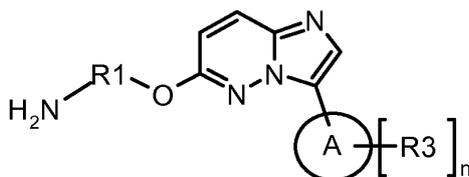
(V)

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



(III),

en la que R1 y R5 es como se ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) mencionada anteriormente, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I)



(I)

- 10 en la que A, R1, R2, R3, R4, R5 y n son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente.

Parte general

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

Procedimientos de HPLC:

15 Procedimiento 1:

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

20 Procedimiento 2

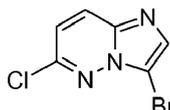
Instrumento: Waters Acquity UPCLEM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7 μm y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico (95 %), eluyente B: acetonitrilo, gradiente: 0-1,6 minutos: 1-99 % de B, 1,6-2,0 minutos: 99 % de B; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; volumen inyectado: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

25 Procedimiento 3

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

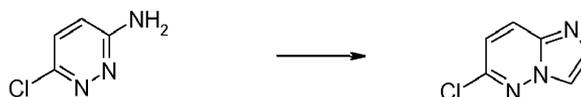
Procedimiento 4

Instrumento: Waters Acquity UPCLEM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18, de 1,7 μm y 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en volumen de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 minutos: 1-99 % de B, 1,6-2,0 minutos: 99 % de B; caudal: 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; volumen inyectado: 2 μl ; barrido
5 DDS: 210-400 nm; ELSD.

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

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

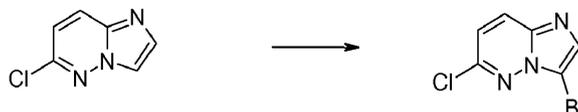
Etapa 1: Preparación de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina:



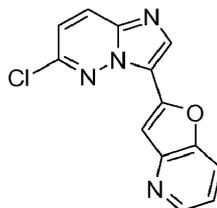
15 Se calentaron 5,0 g (38,6 mmol) de 3-amino-6-cloropiridazina junto con 4,7 ml (40 mmol) de cloroacetaldehído (55 % de fuerza en agua) en 15 ml de *n*-butanol a 120 °C durante un periodo de 5 días. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. En la purificación final por cromatografía sobre gel
20 de sílice, se aislaron 4,17 g (70 %) del producto deseado en forma de un sólido amorfo de color blanco.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] = 7,06 (1H); 7,79 (1H); 7,92 (1H); 7,96 (1H).

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



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

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

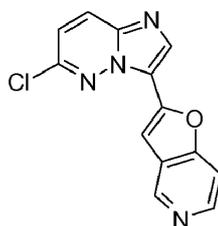
35 Una mezcla de 2,0 g (16,8 mmol) furo[3,2-*b*]piridina en THF seco (100 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadieron 10,1 ml (25,2 mmol) de una solución 1,6 M de *n*-butilitio en hexano y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadieron 6,8 ml (25,2 mmol) de cloruro de tributilestaño a -78 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

Se añadió cuidadosamente y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 7,4 g del producto en bruto del 2-estannilbenzofurano correspondiente, que se usó sin purificación adicional.

- 5 En una atmósfera inerte, 3,0 g (12,9 mmol) de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]-piridazina, 6,85 g (16,8 mmol) de 2-estannilfuro[3,2-*b*]piridina, 246 mg (1,29 mmol) yoduro de cobre (I) y 453 mg (0,645 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 100 ml de THF se agitaron durante una noche a 85 °C en un tubo de presión cerrado herméticamente. El disolvente se evaporó, el sólido obtenido se digirió en diclorometano/metanol y se retiró por filtración. El sólido se lavó con metanol y hexano para dar 2 g del compuesto del título en forma de un material sólido.
- 10 RMN ¹H (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).
CLEM (Procedimiento 3): Tr = 0,91 min; EM (IENpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Intermedio 3

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



- 15 Se preparó 6-cloro-3-(furo[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga 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-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina para producir un 62 % de un material sólido.
CLEM (Procedimiento 2): Tr = 0,60 min; EM (IENpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Intermedio 4

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



- 25 **Procedimiento A:** Se preparó 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina de manera análoga 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-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina para producir 2,64 g de un material sólido que se usó en forma de un producto en bruto.
CLEM (Procedimiento 3): Tr = 1,24 min; EM (IENpos) m/z = 301 [M+H]⁺.

Procedimiento B:

- 30 **Etapa 1:** A -78 °C, se añadieron 40 ml (100 mmol) de *n*-butillitio (2,5 M en hexano) a 10 g (67 mmol) de 4-metoxifuro[3,2-*c*]piridina en 150 ml de THF. La agitación se continuó durante 90 min a -78 °C. Se añadieron 18,9 g (100 mmol) de triisopropilborato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.
Se añadieron 53 ml de ácido clorhídrico 2 N. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente.
El disolvente se evaporó hasta que se produjo la precipitación. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y diclorometano y se secó a 40 °C al vacío en un horno de secado para dar 14,3 g de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa 2.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 3,97 (3H), 7,25 (1H), 7,43 (1H), 7,98 (1H).
CLEM (Procedimiento 3): Tr = 0,64 min; EM (IENpos) m/z = 194 [M+H]⁺.
- 40 **Etapa 2:** A 14,8 g (64 mmol) de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 12,9 g del producto en bruto de la etapa 1 en 543 ml de 1,4-dioxano se les añadieron 2,95 g (2,55 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 96 ml (192 mmol) de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 h.
La mezcla de reacción se concentró. Se añadieron 300 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó vigorosamente. El precipitado se retiró por filtración. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de

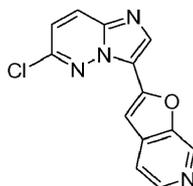
etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó. El residuo se digirió con metanol para dar 11 g (57 %) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 4,02 (3H), 7,37 (1H), 7,46-7,56 (2H), 8,02-8,09 (1H), 8,34-8,40 (2H).

CL EM (Procedimiento 3): Tr = 1,23 min, EM (IENpos) m/z = 301 [M+H]⁺.

5 Intermedio 5

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



Una mezcla de furo[2,3-c]piridina (918 mg, 7,7 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de n-butilitio 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. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

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

A una solución en agitación de 2-(tributilestannil)furo[2,3-c]piridina en bruto (1,9 g) en THF (20 ml) en una atmósfera inerte se le añadieron 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (676 mg, 2,9 mmol), yoduro de cobre (I) (55 mg, 0,29 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (102 mg, 0,145 mmol) y trifenilfosfina (38 mg, 0,145 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol, se filtró a través de una columna de gel de sílice en fase amino y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice dio un sólido que se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar 343 mg del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

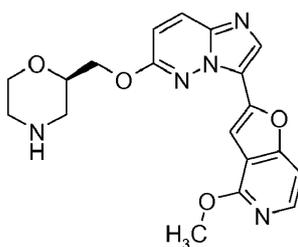
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 7,24 (1H), 7,62 (1H), 7,71 (1H), 8,07 (1H), 8,43 (1 H), 8,48 (1H), 8,95 (1H).

CLEM (Procedimiento 3): Tr = 0,63 min; EM (IENpos) m/z = 271 [M+H]⁺.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2R)-morfolin-2-ilmetoxi]imidazo-[1,2-b]piridazina

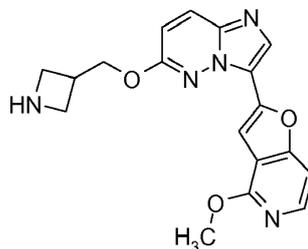


Se disolvieron 1,75 g (15 mmol) (2R)-morfolin-2-ilmetanol en 50 ml de DMF anhidra. A 0-5 °C, se añadieron 600 mg (15 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral). Después de 10 min en el baño de hielo, se añadieron 1,5 g (4,04 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y se agitó 24 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron 80 mg (2,0 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) y 6 h más tarde el disolvente se retiró.

Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por gel de sílice (diclorometano y metanol) para producir 930 mg (60 %) de material y 360 mg (22 %) de material ligeramente impuro, que se purificó por HPLC para producir 207 mg adicionales (13 %) de producto.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2,55-2,65 (1H), 2,65-2,73 (2H), 2,92-3,00 (1H), 3,44-3,55 (1H), 3,74-3,82 (1H), 3,83-3,92 (1H), 4,02 (3H), 4,35-4,46 (2H), 7,02-7,09 (1H), 7,33-7,38 (1H), 7,48 (1H), 8,00-8,06 (1H), 8,11-8,20 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,69 min; EM (IENpos) m/z = 382 [M+H]⁺.

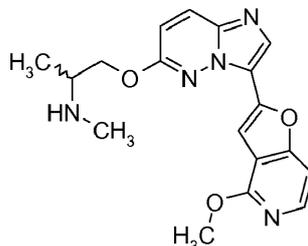
Ejemplo 2**6-(Azetidín-3-ilmetoxi)-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]-piridazina**

5 A 0 °C, se añadieron 64 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de 3-(hidroximetil)azetidina a 42 mg (1,04 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 65 mg (0,26 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. La mezcla se agitó a 40 °C durante 72 h.

10 La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 7 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,81-3,00 (1H), 3,57-3,69 (2H), 3,86-3,96 (2H), 4,11-4,25 (2H), 4,79-4,92 (1H), 6,74-6,83 (1H), 7,32-7,41 (1H), 7,43-7,53 (1H), 7,90-8,10 (3H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,84 min; EM (IENpos) m/z = 352 [M+H]⁺.

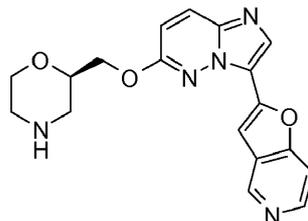
Ejemplo 3**1-[[3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]-N-metilpropan-2-amina**

20 A 0-5 °C, se añadieron 75 mg (0,84 mmol) 2-(metilamino)propan-1-ol a 40 mg (1,0 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 7 ml de DMF anhidra. Después de 10 min 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. El baño de hielo se retiró y se agitó 3 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió en una solución semisaturada de cloruro de amonio y el material insoluble se retiró por filtración en un filtro Whatman. El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo y el material insoluble material se purificaron por HPLC para producir 31 mg (18 %) de producto.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,09-1,17 (3H), 2,37 (3H), 2,99-3,11 (1H), 4,00 (3H), 4,22-4,30 (1H), 4,36-4,44 (1H), 6,99-7,06 (1H), 7,32-7,37 (1H), 7,44-7,47 (1H), 8,00-8,06 (1H), 8,10-8,17 (2H).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,72 min; EM (IENpos) m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 4**3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2R)-morfolín-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-b]-piridazina**

30 A 0 °C, se añadieron 212 mg (1,77 mmol) de (2R)-morfolín-2-ilmetanol a 71 mg (1,77 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 4,5 ml de THF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se

añadieron 120 mg (0,44 mmol) de 6-cloro-3-(furo[2,3-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente.

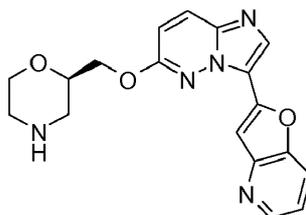
La mezcla de reacción se vertió en una solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 23 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 2,59-2,74 (3H), 2,93 (1H), 3,40-3,55 (1H), 3,70-3,92 (2H), 4,44 (2H), 7,09 (1H), 7,66-7,76 (2H), 8,10-8,24 (2H), 8,47 (1H), 9,01 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,49 min; EM (IENpos) m/z = 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

3-(Furo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(2*R*)-morfolin-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-*b*]piridazina



A 0 °C, 80 mg (0,28 mmol) de (2*R*)-morfolin-2-ilmetanol a 22 mg (0,56 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Después de 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. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 72 h a 40 °C.

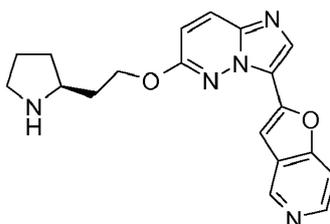
La mezcla de reacción se vertió en una solución semisaturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar 49 mg del compuesto del título en forma de un material sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 2,65-2,76 (2H), 2,94-3,02 (1H), 3,49-3,57 (2H), 3,78-3,84 (1H), 3,85-3,93 (1H), 4,48 (2H), 7,13 (1H), 7,33-7,40 (1H), 7,70 (1H), 8,05-8,10 (1H), 8,19-8,28 (2H), 8,52-8,57 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,58 min; EM (IENpos) m/z = 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

3-(Furo[3,2-*c*]piridin-2-il)-6-{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]etoxi}imidazo[1,2-*b*]piridazina



Etapas 1: A 9,3 g (40,4 mmol) de ácido [(2*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]acético en 116 ml de THF se le añadieron gota a gota 40 ml de complejo borano-sulfuro de dimetilo. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C.

La mezcla se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 6,2 g de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional en la etapa 2.

Etapas 2: En un baño de hielo, se añadieron 179 mg (0,83 mmol) del producto en bruto de la etapa 1 a 44 mg (1,1 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 7 ml de THF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 150 mg (0,55 mmol) de 6-cloro-3-(furo[2,3-*c*]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto obtenido (298 mg) se usó sin purificación adicional en la etapa 3.

Etapas 3: A 298 mg del producto en bruto de la etapa 2 en 6 ml de diclorometano se le añadieron 1,2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 90 min. Se añadió una solución acuosa de amoníaco hasta que la mezcla alcanzó pH básico. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró.

El residuo se purificó por HPLC para dar 13 mg del producto en forma de material sólido.

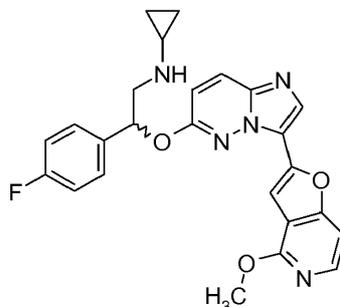
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ [ppm]= 1,48-1,67 (1H), 1,72-1,97 (2H), 2,23 (2H), 2,93-3,23 (2H), 3,45-3,62

(2H), 4,53-4,74 (2H), 6,99-7,17 (1H), 7,66-7,86 (2H), 8,12-8,28 (2H), 8,28-8,45 (1H), 8,45-8,60 (1H), 8,93-9,14 (1H).

CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,49 min; EM (IENpos) m/z = 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

5 N-[2-(4-Fluorofenil)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]etil]ciclopropanamina



10 A 0-5 °C, se añadieron 27 mg (0,67 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) a 130 mg (0,67 mmol) de 2-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)etanol en 4 ml de DMF anhidra. Después de 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. El baño de hielo se retiró y se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

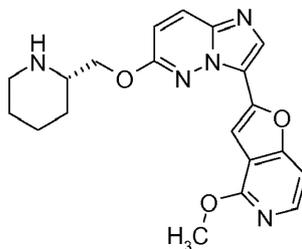
La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC para producir 50 mg (29 %) de producto.

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0,21-0,28 (2H), 0,34-0,43 (2H), 2,19-2,24 (1H), 2,99-3,05 (1H), 3,17-3,24 (1H), 4,15 (3H), 6,03-6,08 (1H), 7,15-7,23 (3H), 7,25 (1H), 7,34-7,37 (1H), 7,57-7,62 (2H), 8,06 (1H), 8,11 (1H), 8,18-8,22 (1H).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,89 min; EM (IENpos) m/z = 360 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2S)-piperidin-2-ilmetoxi]imidazo-[1,2-b]piridazina



20 A 0 °C, se añadieron 86 mg (0,44 mmol) de (2S)-piperidin-2-ilmetanol a 132 mg (3,3 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) en 4 ml de THF anhidro. Después de 15 min de agitación en el baño de hielo, se añadieron 141 mg (0,33 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 72 h a 40 °C.

25 La mezcla de reacción se vertió en salmuera semisaturada y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 84 mg del compuesto del título en forma de material sólido.

30 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1,22 - 1,31 (2H), 1,36 - 1,43 (2H), 1,57 (1H), 1,78 - 1,86 (2H), 2,57 - 2,63 (1H), 3,02 (1H), 3,10 (1H), 4,05 (3H), 4,31 (1H), 4,41 (1H), 7,06 (1H), 7,38 - 7,40 (1H), 7,49 (1H), 8,07 (1H), 8,17 (1H), 8,19 (1H).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,75 min; EM (IENpos) m/z = 380 [M+H]⁺.

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

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir un efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita el tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una farmacéuticamente cantidad eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente, a concentraciones coherentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que los efectos secundarios que pueden adjudicarse al vehículo no perjudiquen los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente una cantidad que produzca un resultado o ejerza una influencia sobre la afección particular que se trata. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporalizada, de administración por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables

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

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-betaaminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

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

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

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

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

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

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

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

- 5 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de entrega mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de entrega mecánica para la entrega de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, implican por lo general la colocación de un catéter de entrega del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de entrega por implantación, utilizado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EE. UU. n.º 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991.
- 10 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes convencionales farmacéuticamente aceptables de formación de compuestos, generalmente denominados vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para la preparación de dichas composiciones en formas de dosificación adecuadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia: Powell, M.F. y col.,
- 15 "*Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "*Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1*" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "*Excipients and Their Use in Injectable Products*" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.
- 20 Los ingredientes farmacéuticos de uso habitual que pueden usarse, según sea adecuado, para formular la composición para su vía de administración determinada, incluyen:
- agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);
- 25 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);
- adsorbentes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);
- propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂ClC-CClF₂ y CClF₃);
- 30 **agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón);
- conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido benzoico butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);
- 35 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- antioxidantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico);
- 40 **materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato de dihidrato sódico);
- 45 **vehículos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Orange n.º 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- 50 **agentes de aclarado** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);
- agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);

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

opacificantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);

agentes de pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba y cera blanca);

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

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

agentes para aumentar la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilen oxacetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol y estearato de polioxietileno).

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

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

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

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

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

25 9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

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

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

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

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

45

Terapias de combinación

El término "combinación" en la presente invención se usa como es conocido por las personas expertas en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa como conocen las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como conocen las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes de manera separada. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse de manera separada, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o escalonados cronológicamente.

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

La expresión "agentes quimioterápicos anticancerígenos" incluye, pero no se limita a: 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodronico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftiox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelinea, hidroxycarbamida, semillas de I^{-125} , ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-¹⁰³, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermimo, teceleucina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tosimumab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-⁹⁰ microperlas de vidrio, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos proteínicos. Dichos compuestos terapéuticos proteínicos adecuados para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta o gamma) anticuerpos monoclonales supra-agonistas, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileucina diftiox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterápicos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-0 0 9, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-

hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como compuestos terapéuticos proteínicos incluyen, pero no se limitan a, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

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

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

- (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterápicos empleados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterápico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterápicos convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo de progresión tumoral más prolongado y/o
- (8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con los casos en los que otras combinaciones de agentes antineoplásicos producen efectos antagónicos.

Procedimientos de sensibilización de células a la radiación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

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

El término "tratar" o "tratamiento", según se establece en todo el presente documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar la afección, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos de cinasas

La presente invención también proporciona compuestos para uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados a una actividad de cinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero no limitados a, ictus, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, choque séptico o asma.

Se pueden usar cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas anteriormente en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente

invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

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

La presente divulgación también proporciona procedimientos de inhibición de una actividad de cinasa, en especial de una cinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplos, ésteres) del mismo y formas diastereoisoméricas del mismo. La actividad de cinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*) o en las células de un sujeto mamífero, en especial de un paciente humano que necesite tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona compuestos para uso en procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados a una angiogénesis excesiva y/o anormal. Una expresión inadecuada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de afecciones patológicas se asocian al crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de prematuridad (Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (DME; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis dentro de endoprótesis vascular, reestenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado al tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, estimulando la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de la angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial o de otro tipo relacionada con la angiogénesis, así como para provocar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

Dosis y administración

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

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

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico especialista, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de

administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o un éster o una composición farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser evaluados por un experto en la materia, usando ensayos de tratamiento convencionales.

- 5 Preferentemente, las enfermedades que pueden tratarse con dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumores sólidos o metástasis de los mismos.

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

- 10 Los expertos en la materia conocen bien procedimientos de ensayo de una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los experimentos de ensayo de ejemplo que se describen en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos proporcionados.

Ensayos biológicos:

- 15 Se sometieron a ensayo ejemplos de los compuestos una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se sometieron a ensayo más de una vez, los datos se notifican como los valores promedio o la mediana de los valores, en los que:

- el valor del promedio, también denominado media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por el número de veces sometido a ensayo, y
- 20 • el valor de la mediana representa el número que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

- 25 Se sintetizaron ejemplos una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o la mediana de los valores calculados usando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes de síntesis.

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

- 30 La actividad de inhibición de los compuestos de la presente invención sobre MKNK1 se determinó después de la preincubación con MKNK1, en presencia de un nivel elevado de ATP, empleando ensayos de IT-TERF como se describe en los siguientes párrafos.

- 35 Como enzima, se usó una proteína de fusión recombinante de glutatión-S-transferasa (el extremo N de la GST) y MKNK1 humana completa (aminoácidos 1-424 y T344D del número de referencia BAA 19885.1), que se habían expresado en células de insectos mediante el uso de un sistema de expresión en baculovirus y que se habían purificado a través de una cromatografía de afinidad en sefrosa con glutatión, adquirida de Carna Biosciences (producto n.º 02-145). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la empresa Biosyntan (Berlin-Buch, Alemania).

- 40 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de MKNK1 en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 5 mM, ditioneitol 1,0 mM y Nonidet-P40 al 0,005 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 2 mM) y el sustrato (0,1 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 0,06 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 25 minutos. La concentración de MKNK1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de aproximadamente 0,003 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección por TI-TERF (estreptavidina-XL665 5 nM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] un anticuerpo contra la proteína ribosomal S6 (pSer236) 1 nM, de Invitrogen, n.º 44921G y una proteína G marcada con EU-W1024 LANCE 1 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0071] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM pH de 7,5).

- 50 La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato que se fosforiló mediante la

medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TI-TERF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie, la concentración exacta puede variar en función de las pipetas utilizadas), con valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1: CI_{50} sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP

Ejemplo	CI_{50} sobre MKNK1 en presencia de un nivel elevado de ATP [nM]
1	11
2	31
3	32
4	72
5	86
6	132
7	389
8	48

Ensayo de la cinasa CDK2/CycE

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

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humana, expresadas en células de insectos (Sf9) y que se habían purificado por medio de una cromatografía de afinidad en sefarsa con glutatión, se adquirieron de ProKinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, de la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlin, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/ácido clorhídrico 50 mM pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato sódico 0,1 mM y Nonidet-P40 la 0,01 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 10 μ M) y el sustrato (1,25 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 0,75 μ M) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 25 minutos. La concentración de PDGFR β en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección por IT-TERF (estreptavidina-XL665 0,2 μ M [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y un anticuerpo IgG anti-ratón LANCE 1,2 nM marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa puede usarse un anticuerpo Ig anti-ratón marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/hidróxido sódico 100 mM pH de 7).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C, para permitir la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de una excitación a 350 nm, en un lector de TI-TERF, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Por lo general, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado,

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

Ensayo de la cinasa PDGFR β

- 5 La actividad inhibidora de PDGFR β de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de FRTH de PDGFR β que se describe en los siguientes párrafos.

10 Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His que contenía un fragmento del extremo C de PDGFR β humana (aminoácidos 561-1106, expresada en células de insectos [SF9] y purificados mediante cromatografía de afinidad, adquirido de Proqinase [Friburgo i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el copolímero biotinilado poli-Glu, Tyr (4:1) (n.º 61GT0BLA), de Cis Biointernational (Marcoule, Francia).

15 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de PDGFR β en tampón de ensayo acuoso [HEPES/hidróxido sódico 50 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitolo 2,5 mM y Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 10 μ M) y el sustrato (2,27 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 1,36 μ M [-30 nM]) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de PDGFR β en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó del lote de enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de aproximadamente 125 pg/ μ l (concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XLent 200 nM [Cis Biointernational] y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/hidróxido sódico 50 mM pH de 7,5).

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

40 Ensayo de la cinasa Fyn

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

45 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de la cinasa T-Fyn en tampón de ensayo acuoso [Tris/ácido clorhídrico 25 mM pH 7,5, cloruro de magnesio 25 mM, ditiotreitolo 2 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) y Nonidet-P40 al 0,03 % (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 10 μ M) y el sustrato (2 μ M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l era 1,2 μ M) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de la cinasa Fyn en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal fue de 0,13 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de los reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL 0,2 μ M [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y un quelato de PT66-Eu 0,66 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu, de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de

EDTA (EDTA 125 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/hidróxido sódico 50 mM pH de 7,5).

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

Ensayo de la cinasa Flt4

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

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que contenía un fragmento del extremo C la cinasa Flt4 humana (aminoácidos 799-1298, expresada en células de insectos [SF9] y purificados mediante cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el péptido biotilado biotina-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (con el extremo C en forma de amida, de Biosyntan, Berlin-Buch, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en placa de microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Flt4 en un tampón de ensayo acuoso [HEPES 25 mM, pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 2 mM, Triton-X100 al 0,01 % (v/v) (Sigma), EGTA 0,5 mM y β-fosfo-glicerol 5 mM] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (1,67 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 1 µM) en el tampón del ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 45 minutos. La concentración de Flt4 en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de aproximadamente 120 pg/µl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL665 200 nM [Cis Biointernational] y un criptato de PT66-Tb 1 nM, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays (Codolet, Francia) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES 50 mM pH 7,5).

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

Ensayo de la cinasa TrkA

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

Como cinasa, se usó una proteína de fusión GST-His, que contenía un fragmento del extremo C la cinasa TrkA humana (aminoácidos 443-796, expresada en células de insectos [SF9] y purificada por cromatografía de afinidad, adquirida de Proqinase [Freiburg i.Brs., Alemania]. Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó el copolímero biotilado 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 microtitulación de 384 pocillos de color negro de volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen,

Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de TrkA en tampón de ensayo acuoso [MOPS/ácido clorhídrico 8 mM, pH 7,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1 mM, NP-40 al 0,01 % (v/v) (Sigma) y EDTA 0,2 mM] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, para permitir la unión preliminar entre los compuestos de ensayo y la enzima, antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa añadiendo 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y el sustrato (2,27 µg/ml => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl era 1,36 µg/ml [~30 nM]) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un tiempo de reacción de 60 minutos. La concentración de TrkA en el ensayo se ajustó en función de la actividad que presentó el lote de la enzima y se eligió adecuadamente para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal. La concentración normal de la enzima fue de aproximadamente 20 pg/µl (concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de los reactivos de detección por FRTH (estreptavidina-XL665 30 nM [Cis Biointernational] y un quelato de PT66-Eu 1,4 nM, un anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con un quelato de europio de Perkin Elmer [en su lugar también puede usarse el criptato de Pt66-Tb marcado con un quelato de PT66-Eu de Cis Biointernational]), en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/hidróxido sódico 50 mM pH 7,5).

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

Ensayo de fosforilación de la Ser209 de eIF4E AlphaScreen SureFire

El ensayo de fosforilación de la Ser209 de eIF4E AlphaScreen SureFire se emplea para determinar la fosforilación endógena de eIF4E en los lisados celulares. Con la tecnología AlphaScreen SureFire, es posible detectar las proteínas fosforiladas en los lisados celulares. En este ensayo, se capturan complejos de anticuerpos sándwich, que solamente pueden formarse en presencia del analito (Ser209 de p-eIF4E) por las perlas donadoras yceptoras de AlphaScreen, acercándolas estrechamente. La excitación de las perlas donadoras da como resultado la liberación de moléculas de oxígeno individuales que desencadena una cascada de transferencia de energía en las perlasceptoras dando como resultado la emisión de luz a 520-620 nm.

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

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

El primer día, se sembraron 50000 células A549 en una placa de 96 pocillos, con 100 µl del medio de cultivo por pocillo (F12 de DMEM/Hams, con glutamina estable y FCS al 10 %) y se incubaron a 37 °C. Una vez fijadas las células, el medio se cambió por un medio de privación (DMEM, FCS al 0,1 %, sin glucosa, con glutamina y suplementado con maltosa 5 g/l). El segundo día, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en 50 µl del medio de privación, con una concentración final de DMSO del 1 % y se añadieron a las células A549 en las placas de ensayo, en una concentración final que varió de tanto como 10 nM a tan poco como 10 µM, dependiendo de la actividad de los compuestos ensayados. Las células tratadas se incubaron a 37 °C durante 2 horas. Se añadieron 37 µl de FCS a los pocillos (= concentración final de FCS del 20 %) durante 20 minutos. Después, se retiró el medio y se lisaron las células mediante la adición de 50 µl de tampón de lisis. Las placas se agitaron nuevamente en un agitador de placas durante 10 minutos. Después de la lisis durante 10 minutos, se transfirieron 4 µl del lisado a una placa de 384 pocillos (Proxiplate de Perkin Elmer) y se añadieron 5 µl de tampón de reacción más mezcla de tampón de activación que contenía perlasceptoras de AlphaScreen. Las placas se sellaron con una película adhesiva TopSeal-A y se agitaron suavemente en un agitador de placas durante 2 h a temperatura ambiente. Después se añadieron 2 µl de un tampón de dilución con perlas donadoras de AlphaScreen bajo una iluminación tenue, se sellaron las placas nuevamente con una película adhesiva TopSeal-A y se cubrieron con papel de aluminio. Se realizó una incubación adicional durante 2 horas, con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se sometieron a ensayo con un lector EnVision (de Perkin Elmer), mediante el uso del programa de AlphaScreen. Cada punto de datos (dilución del compuesto) se analizó por triplicado.

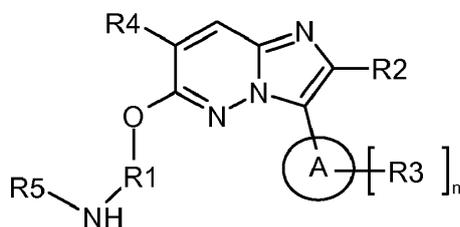
Los valores de Cl_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Para un experto en la materia, será evidente que pueden realizarse ensayos de otras cinasas MKNK-1 de manera análoga usando los reactivos apropiados.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



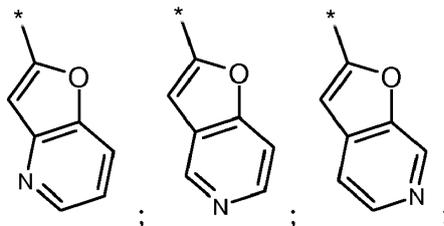
(I)

en la que:



5

representa un grupo seleccionado entre:



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

10

R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquil C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

15

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-alquiloxi C₁-C₆- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

20

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

25

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil 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, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

30

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

35

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros-, aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquiniil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

10 R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₆;

R5 representa:

bien:

15 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquiniil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R';

o:

20 - junto con el átomo de nitrógeno al que está unido, y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo de amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquiniil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, aril-, -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(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'';

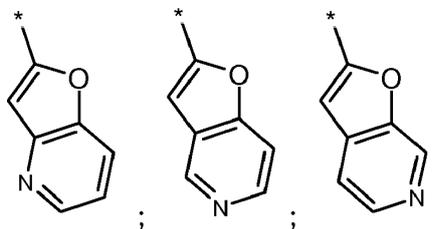
n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

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



representa un grupo seleccionado entre:



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

35 R1 representa un grupo alquil C₁-C₆ lineal, un alquil C₃-C₆ ramificado, o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆, haloalquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquiniil C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-C₁-C₆-alquiloxi- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

5 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, grupo haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

10 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R representa un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆;

R5 representa:

bien:

30 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'';

o:

35 - junto, con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

40 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, -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(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'';

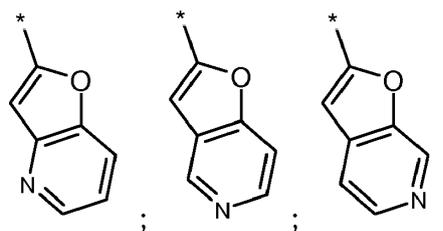
n representa un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

45 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 entre:



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

R1 representa un grupo alquil C₁-C₆- lineal, un alquil C₃-C₆- ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de halógeno, un -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-; aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; aril-C₁-C₆-alquiloxi- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; heteroaril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R; grupo -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, alquil C₁-C₆-S-;

R2 representa un átomo de hidrógeno;

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, C₁-C₆-haloalquilo, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, heteroaril-;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';
- 25

R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquilo C₁-C₆;

- 30 R5 representa:

bien:

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'';

- 35 o:

- junto, con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros;

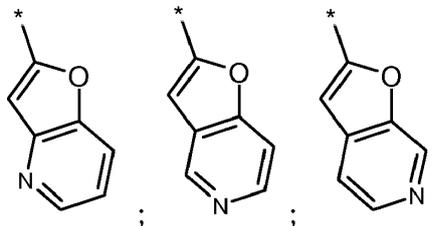
n representa un número entero de 0 o 1;

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

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



representa un grupo seleccionado entre:



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

- 5 R1 representa un grupo alquil C₁-C₅- lineal, un alquil C₃-C₅- ramificado o un cicloalquilo C₄-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R;

- 10 R2 representa un átomo de hidrógeno;
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquilo C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, aril-, heteroaril-;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

- 20 un átomo de halógeno, un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, heterocicloalquil- de 3 a 10 miembros, aril-, heteroaril-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, alcoxi C₁-C₆-, haloalcoxi C₁-C₆-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, alquil C₁-C₆-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'';

- 25 R' y R'' representan, independientemente cada uno del otro, un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, haloalquil C₁-C₆-;

R5 representa:

bien:

- 30 - un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, alqueniil C₂-C₆-, alquiniil C₂-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, aril-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'';

o:

- junto, con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo amina secundario cíclico de 3 a 7 miembros;

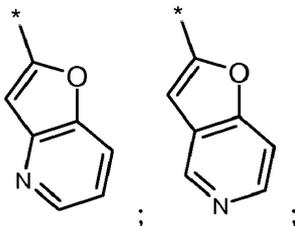
- 35 n representa un número entero de 0 o 1;

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:

A

representa un grupo seleccionado entre:



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

- 5 R1 representa un grupo alquil C₁-C₅- lineal, un alquil C₃-C₅- ramificado o un cicloalquilo C₄-C₆ que está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alquil C₁-C₆- o un grupo aril- opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente cada uno del otro, con un sustituyente R;

- 10 R2 representa un átomo de hidrógeno;
R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un grupo alcoxi C₁-C₆-;

R4 representa un átomo de hidrógeno;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de halógeno;

R5 representa:

bien:

- un sustituyente seleccionado entre un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₁₀-;

o:

- 20 - junto con el átomo de nitrógeno al que está unido y con un átomo de carbono de R1, forma un grupo amina secundaria cíclico de 3 a 7 miembros;

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.

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

3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2*R*)-morfolin-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-*b*]-piridazina;

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

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

- 30 3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2*R*)-morfolin-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-*b*]piridazina;

3-(Furo[3,2-*b*]piridin-2-il)-6-[(2*R*)-morfolin-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-*b*]piridazina;

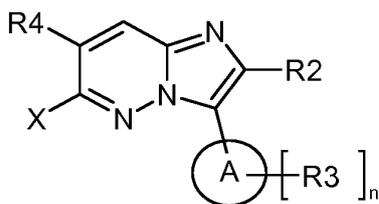
3-(Furo[3,2-c]piridin-2-il)-6-{2-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]etoxi}imidazo[1,2-*b*]-piridazina;

N-[2-(4-Fluorofenil)-2-[[3-(4-metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]-piridazin-6-il]oxi]etil]ciclopropanamina; y

3-(4-Metoxifuro[3,2-c]piridin-2-il)-6-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetoxi]imidazo[1,2-*b*]-piridazina,

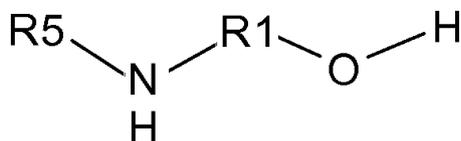
- 35 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (V):



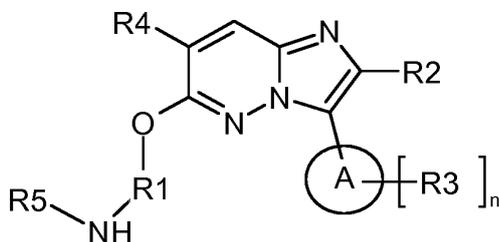
(V)

5 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, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en la que R1 y R5 se definen para el compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula general (I):



(I)

10 en la que A, R1, R2, R3, R4, R5 y n se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

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

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

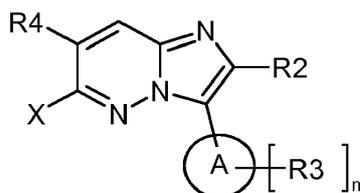
10. Una combinación farmacéutica que comprende:

20 - uno o más primeros principios activos seleccionados a partir de un compuesto de general formula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y
 - uno o más segundos principios activos seleccionados a partir de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos.

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

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

13. Uso de un compuesto de general formula (V)



(V)

en la que A, R2, R3, R4 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo perfluoroalquilsulfonato, tal como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, para la preparación de un compuesto de general formula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, una respuesta inmunitaria celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en el que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmunitaria celular inapropiada, o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediadas por la vía de la MKNK-1, más en particular en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia sin control de las células, respuesta inmunitaria celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hemático, un tumor sólido o las metástasis de los mismos, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplásico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebral, los tumores en el tórax incluyendo los tumores pulmonares microcíticos y no microcíticos, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores urológicos incluyendo los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel y sarcomas y/o las metástasis de los mismos.