

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 160**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08773692 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2170839**

54 Título: **Alquilpirimidinas como inhibidores de cinasas Tie2**

30 Prioridad:

20.06.2007 EP 07090125

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

16.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HARTUNG, INGO;
BOTHE, ULRICH;
KETTSCHAU, GEORG;
LUECKING, ULRICH;
MENGEL, ANNE;
KRUEGER, MARTIN;
THIERAUCH, KARL-HEINZ;
LIENAU, PHILIP y
BOEMER, ULF**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 554 160 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

Alquiniilpirimidinas como inhibidores de cinasas Tie2

La presente invención se refiere a alquiniilpirimidinas de fórmula general (I) y a sus sales, N-óxidos y solvatos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas alquiniilpirimidinas, a métodos para preparar dichas alquiniilpirimidinas, así como a su uso para la preparación de un medicamento.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El crecimiento vascular desregulado desempeña un papel crítico en una variedad de enfermedades inflamatorias, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino. El crecimiento vascular aberrante también está implicado en enfermedades oculares neovasculares tales como degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética. Adicionalmente, el crecimiento vascular sostenido se acepta como un signo característico del desarrollo de cáncer (Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* 2000, 100, 57). Aunque los tumores crecen inicialmente como una masa avascular o apropiándose de vasos del hospedante existentes, el crecimiento más allá de un tamaño de unos pocos mm³ depende de la inducción del neocrecimiento de vasos a fin de proporcionar suficientemente al tumor oxígeno y nutrientes. La inducción de la angiogénesis es un requisito previo que el tumor supera a cierto tamaño (el denominado cambio angiogénico). Una red de interacción de señalizaciones intrincada entre las células del cáncer y el microentorno del tumor dispara la inducción del crecimiento de vasos a partir de la vasculatura existente. La dependencia de los tumores con la neovascularización ha conducido a un nuevo paradigma de tratamiento en la terapia contra el cáncer (Ferrara et al. *Nature* 2005, 438, 967; Carmeliet *Nature* 2005, 438, 932). El bloqueo de la neovascularización del tumor por pequeñas moléculas o mediante la inhibición, mediada por anticuerpos, de las rutas de transducción de señales relevantes tiene una gran promesa para extender opciones de terapia actualmente disponibles.

El desarrollo del sistema cardiovascular implica dos etapas básicas. En la etapa de vasculogénesis inicial, que solamente se produce durante el desarrollo embrionario, los angioblastos se diferencian en células endoteliales, las cuales forman subsiguientemente una red de vasos primitiva. La etapa subsiguiente, denominada angiogénesis, implica la remodelación de la vasculatura inicial y la rápida aparición de nuevos vasos (Risau, W. *Nature* 1997, 386, 671; Jain, R. K. *Nat. Med.* 2003, 9, 685). Fisiológicamente, la angiogénesis se produce en la curación de heridas, crecimiento muscular, el ciclo femenino y en los estados mórbidos mencionados anteriormente.

Se ha encontrado que las tirosina cinasas receptoras de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las tirosina cinasas receptoras Tie (tirosina cinasa con dominio de homología con la inmunoglobulina y con el factor de crecimiento epidérmico) son esenciales tanto para la angiogénesis del desarrollo como la angiogénesis asociada a enfermedades (Ferrara et al. *Nat. Med.* 2003, 9, 669; Dumont et al. *Genes Dev.* 1994, 8, 1897; Sato et al. *Nature* 1995, 376, 70).

En adultos, la tirosina cinasa receptora Tie2 se expresa selectivamente en células endoteliales (CE) de la vasculatura adulta (Schlaeger et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 3058). El análisis inmunohistoquímico demostró la expresión de Tie2 en tejidos de rata adulta que sufren angiogénesis. Durante la foliculogénesis ovárica, Tie2 es expresada en neovasos del cuerpo lúteo en desarrollo. Se han identificado cuatro ligandos endógenos – angiopoyetinas 1 a 4 – para el receptor Tie2 transmembránico de tipo 1 (también denominado Tek), mientras que hasta ahora no se han identificado ligandos para el receptor Tie1. La unión del dominio de Tie2 extracelular a los dominios similares a fibrinógeno C-terminales de las diversas angiopoyetinas conduce a efectos celulares significativamente diferentes. Además, se ha postulado que las heterodimerizaciones entre los receptores Tie1 y Tie2 influyen en la unión a ligandos.

La unión de Ang1 a Tie2 expresada en CE induce fosforilación cruzada del receptor y activación de la cinasa, disparando así diversas rutas de señalización intracelulares. La cola C-terminal intracelular de la proteína Tie2 desempeña un papel crucial en la señalización de Tie2 (Shewchuk et al. *Structure* 2000, 8, 1105). Con la unión al ligando, se induce un cambio conformacional que elimina la cola de C fuera de su conformación inhibitoria, permitiendo así la activación de la cinasa mediante fosforilación cruzada de diversos restos de Tyr en la cola de C, que funciona, subsiguientemente como sitios de acoplamiento para mediadores aguas abajo que poseen el sitio de unión a fosfotirosina (PTB). Los efectos celulares iniciados por la activación de Tie2 por Ang1 incluyen la inhibición de la apoptosis de CE, la estimulación de la migración de CE y la reorganización de vasos sanguíneos, la supresión de la expresión de genes inflamatorios y la supresión de la permeabilidad vascular (Brindle et al. *Circ. Res.* 2006, 98, 1014). Contrariamente a la señalización de VEGF-VEGFR en CE, la activación de Tie2 por Ang1 no estimula la proliferación de CE en la mayoría de los experimentos de ensayo publicados.

Se mostró que el efecto antiapoptótico de la señalización de Tie2 está mediado principalmente por el eje de señalización de PI3K-Akt, que es activado por la unión de la subunidad p85 reguladora de PI3K a Y1102 en la cola de C de Tie2 (DeBusk et al. *Exp. Cell. Res.* 2004, 298, 167; Papapetropoulos et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 9102; Kim et al. *Circ. Res.* 2000, 86, 24). Por el contrario, la respuesta quimiotáctica aguas abajo del receptor Tie2 activado requiere la interacción cruzada entre PI3K y la proteína adaptadora Dok-R. La localización membránica de

Dok-R vía la unión de su dominio de homología con plekstrina (PH) a PI3K y la unión simultánea a Y1108 en la cola de C de Tie2 vía su dominio PTB conduce a la fosforilación de Dok-R y a la señalización aguas abajo vía Nck y Pak-1 (Jones et al. Mol. Cell Biol. 2003, 23, 2658; Master et al. EMBO J. 2001, 20, 5919). También se cree que el reclutamiento mediado por PI3K de la proteína adaptadora ShcA a Y1102 de la cola de C de Tie2 induce el crecimiento celular rápido y efectos de movilidad que implican la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), cinasa de adhesión focal (FAK) y las GTPasas RhoA y Rac1. Otros mediadores aguas abajo de la señalización de Tie2 incluyen la proteína adaptadora Grb2, que media la estimulación de Erk1/2, y la SHP-2 fosfatasa.

En conclusión, se cree que la activación basal de la ruta de Tie2 por Ang1 mantiene la quiescencia e integridad del endotelio de la vasculatura adulta, proporcionando una señal de supervivencia celular para las CE y manteniendo la integridad del forro de vasos sanguíneos de CE (Peters et al. Recent Prog. Horm. Res. 2004, 59, 51).

En contraste con Ang1, Ang2 no es capaz de activar Tie2 en CE, salvo que Ang2 esté presente en concentración elevada o durante períodos prolongados. Sin embargo, Ang2 funciona como un agonista de Tie2 en células no endoteliales transfectadas con Tie2. La base estructural para esta dependencia de contexto de la interacción Ang2-Tie2 no se comprende hasta la fecha.

En células endoteliales, sin embargo, Ang2 funciona como antagonista de Tie2, y de este modo bloquea la actividad agonista de Ang1 (Maisonpierre et al. Science 1997, 277, 55). La unión de Ang2 a Tie2 evita la activación de Tie2 mediada por Ang1, lo que conduce a la desestabilización de los vasos y da como resultado la regresión de los vasos en ausencia de estímulos proangiogénicos tales como VEGF. Mientras que Ang1 es expresada ampliamente por células periendoeliales en vasculatura quiescente tal como pericitos o células del músculo liso, la expresión de Ang2 se produce en áreas de angiogénesis continuada. Ang2 se puede almacenar en cuerpos de Weibel-Palade en el citoplasma de CE, permitiendo una respuesta vascular rápida con la estimulación.

Ang1 y Ang2 son expresados en el cuerpo lúteo, localizándose Ang2 en el borde conductor de los vasos proliferantes, y localizándose Ang1 difusamente detrás del borde conductor. La expresión de Ang2 es iniciada *entre otros* por hipoxia (Pichiule et al. J. Biol. Chem. 2004, 279, 12171). Ang2 está aumentada en la vasculatura tumoral, y representa uno de los marcadores tumorales más tempranos. En el tejido tumoral hipóxico, la expresión de Ang2 induce permeabilidad de los vasos y – en presencia de, por ejemplo, VEGF proangiogénico – dispara la angiogénesis. Tras la proliferación de CE mediada por VEGF y el crecimiento rápido de vasos, la maduración de los nuevos vasos formados necesita nuevamente la activación de Tie2 por Ang1. Por lo tanto, un balanceo sutil de la actividad de Tie2 desempeña un papel bisagra en las etapas temprana así como tardía de la neovascularización. Estas observaciones hacen a la RTK Tie2 una diana atractiva para la terapia antiangiogénica en enfermedades provocadas por o asociadas con crecimiento vascular desregulado. Sin embargo, todavía falta demostrar si la selección como diana de la ruta de Tie2 sola será suficiente para lograr el bloqueo eficaz de la neovascularización. En ciertas enfermedades o subtipos de enfermedades puede ser necesario o más eficaz bloquear simultáneamente varias rutas de señalización relevantes para la angiogénesis.

Se han discutido diversas teorías para explicar los efectos diferenciales de Ang1 y Ang2 sobre los sucesos de señalización aguas abajo de Tie2. La unión de Ang1 y Ang2 de una manera estructuralmente diferente al ectodominio de Tie2 podría inducir cambios conformacionales específicos de los ligandos del dominio de cinasa intracelular que explican efectos celulares diferentes. Sin embargo, estudios mutacionales señalan hacia sitios de unión similares de Ang1 y Ang2. Por el contrario, diversas publicaciones se han centrado sobre diferentes estados de oligomerización de Ang1 frente a Ang2 como base para diferentes estados de multimerización de receptores con la unión a ligandos. Solo Ang1 presente en su tetrámero o estructura de orden superior inicia la activación de Tie2 en CE, mientras que se dio a conocer que Ang2 existe como homodímero en su estado nativo (Kim et al. J. Biol. Chem. 2005, 280, 20126; Davis et al. Nat. Struc. Biol. 2003, 10, 38; Barton et al. Structure 2005, 13, 825). Finalmente, las interacciones específicas de Ang1 o Ang2 con correceptores adicionales específicos de células podrían ser las responsables de los diferentes efectos celulares de la unión de Ang1 frente a Ang2 a Tie2. Se ha dado a conocer que la interacción de Ang1 con integrina $\alpha 5\beta 1$ es esencial para ciertos efectos celulares (Carlson et al. J. Biol. Chem. 2001, 276, 26516; Dallabrida et al. Circ. Res. 2005, 96, e8). La integrina $\alpha 5\beta 1$ se asocia constitutivamente con Tie2 e incrementa la afinidad de unión al receptor para Ang1, dando como resultado el inicio de la señalización aguas abajo a menores concentraciones del efector de Ang1 en situaciones en las que está presente la integrina $\alpha 5\beta 1$. Sin embargo, la estructura cristalina recientemente resuelta del complejo Tie2-Ang2 sugiere que ni el estado de oligomerización ni un modo de unión diferente provocan los efectos celulares opuestos (Barton et al. Nat. Struc. Mol. Biol. 2006, 13, 524).

La señalización de Ang1-Tie2 desempeña también un papel en el desarrollo del sistema linfático y en el mantenimiento y crecimiento rápido linfáticos (Tammela et al. Blood 2005, 105, 4642). Una interacción cruzada íntima entre la señalización de Tie2 y VEGFR-3 en linfangiogénesis parece igualar a la interacción cruzada de Tie2-KDR en la angiogénesis de vasos sanguíneos.

Una multitud de estudios ha subrayado la importancia funcional de la señalización de Tie2 en el desarrollo y mantenimiento de la vasculatura. La destrucción de la función de Tie2 en ratones transgénicos Tie2^{-/-} conduce a letalidad embrionaria temprana entre los días 9,5 y 12,5 como consecuencia de anomalías vasculares. Los

embriones Tie2^{-/-} no desarrollan la jerarquía de vasos normal, sugiriendo un fallo de la ramificación y diferenciación vasculares. El corazón y los vasos en embriones Tie2^{-/-} muestran una menor protección de las CE y una menor interacción entre CE y la matriz de células del músculo liso/pericitos subyacente. Los ratones que carecen de expresión de Ang1 funcional, y los ratones que sobreexpresan Ang2, presentan un fenotipo reminiscente del fenotipo de ratones Tie2^{-/-} (Suri et al. Cell 1996, 87, 1171). Los ratones Ang2^{-/-} tienen profundos defectos en el crecimiento y formación del patrón de la vasculatura linfática, y no remodelan ni vuelven a la vasculatura hialoide del cristalino neonatal (Gale et al. Dev. Cell 2002, 3, 411). Ang1 rescató los defectos linfáticos, pero no los defectos de remodelación vascular. Por lo tanto, Ang2 puede funcionar como un antagonista de Tie2 en la vasculatura sanguínea, pero como un agonista de Tie2 en el desarrollo de la vasculatura linfática, sugiriendo papeles redundantes de Ang1 y Ang2 en el desarrollo linfático.

La activación aberrante de la ruta de Tie2 está implicada en diversos marcos patológicos. La activación de mutaciones de Tie2 que conducen a un aumento de la actividad de cinasa Tie2 dependiente de ligandos e independiente de ligandos provoca malformaciones venosas heredadas (Vikkula et al. Cell 1996, 87, 1181). Se han dado a conocer niveles incrementados de ARNm y de proteína de Ang1, así como una activación de Tie2 incrementada, en pacientes con hipertensión pulmonar (PH). La tensión arterial pulmonar incrementada en pacientes con PH resulta de un aumento de la cobertura de las arteriolas pulmonares con células del músculo liso (Sullivan et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 12331). En enfermedades inflamatorias crónicas, como en psoriasis, Tie2 y los ligandos Ang1 y Ang2 están enormemente aumentados en lesiones, mientras que se produce una disminución significativa en la expresión de Tie2 y ligandos bajo tratamiento antipsoriásico (Kuroda et al. J. Invest. Dermatol 2001, 116, 713). Recientemente se ha demostrado la asociación directa de la patogénesis de la enfermedad con la expresión de Tie2 en ratones transgénicos que sobreexpresan Tie2 (Voskas et al. Am. J. Pathol. 2005, 166, 843). En estos ratones, la sobreexpresión de Tie2 provoca un fenotipo similar a psoriasis (tal como engrosamiento epidérmico, crestas interpapilares e infiltración linfocítica). Estas anomalías de la piel se resuelven completamente con la supresión de la expresión transgénica, ilustrando de ese modo una dependencia completa de la señalización de Tie2 para el mantenimiento y progresión de la enfermedad. Un estudio reciente subrayó la conexión del eje de señalización de Ang1/Ang2-Tie2 a la inducción de la inflamación (Fiedler et al. Nat. Med. 2006, 12, 235). Por lo tanto, se espera que la inhibición de la ruta de señalización de Tie2 sea útil en la terapia de un amplio intervalo de enfermedades inflamatorias.

Se investigó la expresión de Tie2 en muestras de cáncer de mama humano, y la expresión de Tie2 se encontró en el endotelio vascular tanto en el tejido de mama normal como en el tejido tumoral. La proporción de microvasos positivos a Tie2 estaba incrementada en tumores, en comparación con el tejido de mama normal (Peters et al. Br. J. Canc. 1998, 77, 51). Sin embargo, se observó heterogeneidad significativa en la expresión de Tie2 endotelial en muestra clínica procedente de una variedad de cánceres humanos (Fathers et al. Am. J. Path. 2005, 167, 1753). Por el contrario, se encontró que Tie2 y las angiopoyetinas están muy expresadas en el citoplasma de células de adenocarcinoma colorrectal humano, indicando la presencia potencial de un bucle de crecimiento autocrino/paracrino en ciertos cánceres (Nakayama et al. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 964). Se postuló un bucle de Ang1-Ang2-Tie2 autocrino/paracrino similar para ciertas estirpes celulares de cáncer gástrico humano (Wang et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 337, 386). Además, se observó clínicamente que Ang2 está sobreexpresada en la médula ósea de pacientes con AML (leucemia mielogenosa aguda), y Tie2 está sobreexpresada en blastos leucémicos (Schliemann et al. 2006, 91, 1203). Teniendo en cuenta que la señalización de Ang1-Tie2 regula la quiescencia de células madre hematopoyéticas en el nicho de la médula ósea, la inhibición de Tie2 forzaría por lo tanto a las células promieloides a diferenciarse, dando como resultado la purga de la médula ósea de células precursoras leucémicas (Arai et al. Cell 2004, 118, 149).

La importancia del eje de señalización de Ang1-Tie2 se puso a prueba con diversas técnicas bioquímicas. La inhibición de la expresión de Ang1 mediante un enfoque de ARN antisentido dio como resultado la disminución del crecimiento del tumor de xenoinjerto (Shim et al. Int. J. Canc. 2001, 94, 6; Shim et al. Exp. Cell Research 2002, 279, 299). Sin embargo, otros estudios dan a conocer que la sobreexpresión experimental de Ang1 en modelos de tumores conduce a una disminución del crecimiento del tumor (Hayes et al. Br. J. Canc. 2000, 83, 1154; Hawighorst et al. Am. J. Pathol. 2002, 160, 1381; Stoeltzing et al. Cancer Res. 2003, 63, 3370). Estos últimos resultados se pueden racionalizar mediante la capacidad de los ligandos para estabilizar la protección endotelial de vasos, haciendo a los vasos menos sensibles a estímulos angiogénicos. La interferencia con la dinámica de la señalización de Ang1-Tie2, bien mediante sobreestimulación o bien mediante privación de estímulo, conduce aparentemente a fenotipos similares.

La importancia farmacológica de la inhibición de la señalización de Tie2 se ensayó aplicando diversos enfoques de moléculas no pequeñas. Se demostró que un inhibidor peptídico de la unión de Ang1/2 a Tie2 inhibe la migración de HUVEC inducida por Ang1, e inhibe la inducción de la angiogénesis en un modelo in vivo (Tournaire et al. EMBO Rep. 2005, 5, 1). La angiogénesis córnea inducida por medio acondicionado para células tumorales fue inhibida mediante un receptor Tie2 soluble (sTie2) recombinante, a pesar de la presencia de VEGF (Lin et al. J. Clin. Invest. 1997, 100, 2072; véase también Singh et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 332, 194). La terapia génica mediante sTie2 suministrado por un vector adenovírico fue capaz de reducir las tasas de crecimiento tumoral de un carcinoma mamario murino y un melanoma murino, y dio como resultado la reducción de la formación de metástasis (Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 8829). Se observaron efectos similares con constructos de sTie2

relacionados (Siemeister et al. Cancer Res. 1999, 59, 3185) y un constructo de Tek-Fc (Fathers et al. Am. J. Path. 2005, 167, 1753).

5 Se demostró que los intracuerpos anti-Tie2 suministrados mediante adenovirus inhiben el crecimiento de un sarcoma de Kaposi humano y un carcinoma de colon humano al administrarlos de forma peritumoral (Popkov et al. Cancer Res. 2005, 65, 972). El análisis histopatológico reveló un descenso notable en la densidad de vasos en tumores tratados frente a tumores del control. La supresión simultánea fenotípica de KDR y Tie2 mediante un intradiacuerpo suministrado por adenovirus dio como resultado una inhibición significativamente mayor del crecimiento de un modelo de xenoinjerto de melanoma humano que la supresión de KDR sola (Jendreyko et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 8293). De forma similar, el intradiacuerpo anti-Tie2-KDR biespecífico fue más activo en un ensayo de inhibición de la formación de tubos de CE *in vitro* que los dos intracuerpos mono-específicos solos (Jendreyko et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 47812). El tratamiento sistemático de ratones que tienen tumores con anticuerpos que bloquean Ang2 y con proteínas de fusión de péptido-Fc condujo a la estasis tumoral y a la eliminación del tumor presente en un subconjunto de animales (Oliner et al. Cancer Cell 2004, 6, 507). Para un informe reciente sobre un enfoque de inmunización, véase Luo et al. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1813.

15 Sin embargo, a partir de los estudios anteriores que usan técnicas bioquímicas para interferir con la señalización de Tie2, no está claro si se observarán fenotipos similares con inhibidores de tipo moléculas pequeñas de la actividad de cinasa Tie2. Los inhibidores de tipo moléculas pequeñas de cinasas bloquean por definición solamente aquellos efectos celulares que están mediados por la actividad de cinasa de los receptores, y no aquellos que pueden implicar a la cinasa solamente como un correceptor o componente estructural en complejos de múltiples enzimas. Hasta ahora, son raros los estudios que describen los efectos farmacodinámicos *in vivo* de inhibidores de Tie2 de tipo moléculas pequeñas (Scharpfenecker et al. J. Cell Sci. 2005, 118, 771; J. M. Chen, Medicinal Chemistry and High Speed Synthesis - The Tie-2 story; presentación realizada en la reunión del centenario de AACR, abril de 2007, Los Angeles, U.S.A). Todavía queda por demostrar que los inhibidores de tipo moléculas pequeñas de la cinasa Tie2 serán tan eficaces inhibiendo la angiogénesis como por ejemplo los anticuerpos de ligandos, receptores señuelos solubles o intracuerpos de receptores.

Hasta la fecha, se ha aprobado un pequeño número de agentes terapéuticos con actividad antiangiogénica para el tratamiento del cáncer. La avastatina (Bevacizumab), un anticuerpo que neutraliza VEGF, bloquea la señalización de KDR y VEGFR1, y se ha aprobado para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El inhibidor de cinasa de tipo pequeña molécula de múltiples dianas Nexavar® (Sorafenib) inhibe, entre otros, miembros de la familia de VEGFR, y se ha aprobado para el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales. Sutent (Sunitinib), otro inhibidor de cinasa de múltiples dianas con actividad frente a los miembros de la familia de VEGFR, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con tumores estrómicos gastrointestinales (GIST) o tumores renales avanzados. Otros varios inhibidores de tipo moléculas pequeñas de dianas importantes para la angiogénesis están en desarrollo clínico y preclínico.

35 AMG-386, una proteína de fusión de Fc recombinante dirigida a la angiopoyetina, y CE-245677, un inhibidor de TrkA-Tie2 de tipo pequeña molécula, están en desarrollo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos. Varios inhibidores de tipo moléculas pequeñas de múltiples dianas con actividad frente a Tie2 están (o han estado) en evaluación preclínica para la terapia contra el cáncer, incluyendo ABT-869, GW697465A y A-422885.88 (BSF466895).

40 El núcleo de diaminopirimidina se ha usado frecuentemente como molde para inhibidores de cinasas. Los compuestos derivados de diaminopirimidinas se han descrito como, entre otros, inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (por ejemplo, en el documento WO2002096888), de cinasas Aurora (documentos WO 2003032997, WO2007003596), de cinasa Syk (documento WO 2003063794), de cinasa ZAP-70 (documento WO 2003078404), de cinasa Plk (documento WO2004074244), de cinasa KDR (documento WO 2003074515), de cinasa Lck (documento WO 2006044823) de cinasa PKC_{theta} (documento US 20060025433) y de cinasa Tie2 (documentos WO 2006108695; WO 2006044823; WO 2006103449; WO 2006082373; WO 2006082404; WO 2006082371; WO 2005060969), para uso en un conjunto amplio de estados patológicos. En Exp. Opin. Ther. Targets 2005, 9, 975, de Klebl y Mueller, se hace mención de una característica general de estructuras de inhibidores de cinasas privilegiados: "los derivados seleccionados de una estructura química central idéntica reconocen frecuentemente distintas cinasas con diferente relevancia terapéutica asociada. Esto se ha demostrado con las aminopirimidinas similares a imatinib, en las que la adición de un único grupo metilo al núcleo de aminopirimidina condujo a un cambio inesperado en la selectividad de PKC por Abl. Está claro que la especificidad y selectividad por una diana es una función del patrón de derivatización de una estructura central subyacente".

55 Sin embargo, la potente inhibición de dianas de cinasas antiproliferativas tales como, por ejemplo, cinasas dependientes de ciclinas, cinasas Aurora, cinasa Chk1 o cinasa Plk1, limitaría el uso de tal compuesto como un fármaco puramente antiangiogénico. Sería de esperar que la actividad frente a dianas no angiogénicas aumentase el riesgo de toxicidades limitantes de la dosis. Los compuestos con actividad puramente antiangiogénica ("inhibidores de cinasas selectivos del espectro"), y por lo tanto con baja toxicidad sistémica, prometen ser aplicables en un régimen de dosificación continuo. Tal perfil sería muy ventajoso para tratar enfermedades de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas con crecimiento vascular desregulado, en particular tumores sólidos y sus metástasis, pero también para tratar enfermedades no oncológicas de crecimiento vascular

desregulado o enfermedades no oncológicas que van acompañadas con crecimiento vascular desregulado, tales como, por ejemplo, retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de la angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino, y enfermedades tales como enfermedad coronaria y arteriopatía periférica.

PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

Existe una gran necesidad de inhibidores de tipo pequeña molécula de la cinasa Tie2, en particular inhibidores no solamente del dominio de cinasa aislado, sino de manera más importante de la autofosforilación de Tie-2 celular. Las actividades antiangiogénicas aditivas tales como inhibición de, por ejemplo, KDR, y la capacidad de ajuste de parámetros que controlan la ADMET (“adsorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad”), tales como, por ejemplo, solubilidad, permeabilidad de la membrana, unión a proteínas plasmáticas, distribución tisular, cinética del metabolismo, interacción de Cyp y/o inhibición de hERG, permitirán finalmente escoger compuestos de perfiles adecuados para diversas enfermedades causadas por o asociadas con crecimiento vascular desregulado. También sería de gran beneficio poder facilitar la accesibilidad sintética a la vez que mantener la potencia en comparación con compuestos de la técnica anterior de un quimiotipo relacionado, reduciendo por tanto el coste de los materiales para proporcionar compuestos potentes.

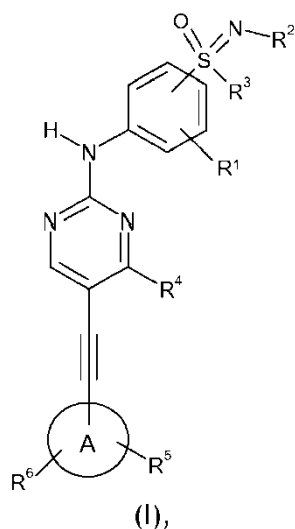
Sería deseable tener compuestos a nuestra disposición que presenten selectividad dentro de la clase de proteína cinasas, puesto que la inhibición de un amplio espectro de cinasas y sus efectos secundarios resultantes limitarían las aplicaciones farmacéuticas de esos compuestos (véase anteriormente). Sería especialmente deseable tener compuestos a nuestra disposición que presenten inhibición potente de Tie2 y de cinasas adicionales que controlen la angiogénesis, tales como, por ejemplo, KDR, a la vez que sean significativamente menos activos como inhibidores de otras cinasas, que controlan la proliferación de células no endoteliales, tales como, por ejemplo, cinasas dependientes de ciclinas, cinasas Aurora, Chk1, y/o Plk1.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se encontró que compuestos de la presente invención presentan actividad potente como inhibidores de la actividad de cinasa Tie2, y como inhibidores de la autofosforilación de Tie2 celular, con un perfil de selectividad sorprendentemente favorable a favor de la inhibición de cinasas que controlan la angiogénesis, a la vez que son significativamente menos activos o incluso inactivos frente a cinasas que modulan el ciclo celular de células proliferantes. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de cinasa Tie2 y otras cinasas que controlan la angiogénesis, tales como, por ejemplo, la cinasa KDR, a la vez que son significativamente menos activos o nada activos frente a CDK2, cinasas Aurora, y cinasa Chk1. Esto es incluso más sorprendente ya que se da a conocer que los compuestos de la técnica anterior del mismo quimiotipo son principalmente activos frente a CDK2 (véase, por ejemplo, el documento WO 2005037800), cinasa Aurora A y Aurora B (véase, por ejemplo, el documento WO2007003596). Los compuestos preferidos de la presente invención son inhibidores potentes de la fosforilación de Tie2 celular y de la proliferación de células endoteliales estimulada por VEGF, a la vez que son menos activos o nada activos frente a CDK2, cinasas Aurora y Chk1. Tal perfil farmacológico es muy deseable para tratar no solo enfermedades de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado, en particular tumores sólidos y sus metástasis, sino también para tratar enfermedades no oncológicas de crecimiento vascular desregulado o enfermedades no oncológicas que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado, tales como, por ejemplo, retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino, y enfermedades tales como arteriopatía coronaria y periférica.

La solución al nuevo problema técnico mencionado anteriormente se logra proporcionando compuestos derivados, según la presente invención, de una clase de alquilpirimidinas y sus sales, N-óxidos, solvatos y tautómeros, métodos para preparar alquilpirimidinas, una composición farmacéutica que contiene dichas alquilpirimidinas, el uso de dichas alquilpirimidinas para la preparación de un medicamento.

Los compuestos de fórmula (I) más abajo, sus sales, N-óxidos, solvatos y tautómeros se denominan colectivamente como “los compuestos de la presente invención”. La invención se refiere así a compuestos de fórmula general (I):



en la que:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, -haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_mOR^c$, $-(CH_2)_mNR^{d1}R^{d2}$, y $-(CH_2)_mC(O)R^b$;
- 5 R^2 representa hidrógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-P(O)(OR^f)_2$, o $-S(O)_2-(CH_2)_2-Si(R^hR^kR^l)$, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$;
- 10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , arilo, heteroarilo y -cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$;
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^7$, $-SR^7$ y $-NR^7R^8$;
- 15 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nNR^sC(O)R^m$, $-(CH_2)_nNR^sS(O)_2R^m$, $-(CH_2)_nNR^{g1}R^{g2}$, $-(CH_2)_nC(O)R^n$, y $-(CH_2)_nS(O)_2R^n$;
- R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -haloalcoxi de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , y -alquil C_1-C_6 -tio;
- 20 R^7, R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_p$ -arilo, $-(CH_2)_p$ -heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$; o
- 25 R^7, R^8 en el contexto de un grupo NR^7R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^i)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH,
- 30 NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C_1-C_6 ;
- 35 R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, $-NR^{g1}R^{g2}$ o alcoxi de C_1-C_6 ;

- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-P(O)(OR^f)_2$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, $-OR^f$, $-NR^{d1}R^{d2}$, o $-OP(O)(OR^f)_2$;
- 5 R^{d1} , R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, o de un grupo $-C(O)R^e$ o $-S(O)_2R^e$, en los que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo o el grupo arilo, $-alquilo$ de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; o
- 10 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 15 R^e se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;
- R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;
- 20 R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o
- 25 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-alcoxi$ de C_1-C_6 , o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 30 R^h , R^k , y R^l independientemente entre sí, representan $-alquilo$ de C_1-C_6 o fenilo;
- R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;
- 35 R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- A representa arilo o heteroarilo;
- m representa un número entero de 0, 1 o 2;
- 40 n representa un número entero de 0, 1 o 2;
- p representa un número entero de 0, 1 o 2;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dichos R^a , R^b , R^c , R^d , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes, o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

45

el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

50

el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a, O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n, en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n, y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

- R¹ representa hidrógeno;
- R² representa hidrógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -P(O)(OR^f)₂, o -S(O)₂-(CH₂)₂-Si(R^hR^kR^l), o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, arilo, heteroarilo y -cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁷, -SR⁷ y -NR⁷R⁸;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-tio, -(CH₂)_nOR^f, -(CH₂)_nNR^sC(O)R^m, -(CH₂)_nNR^sS(O)₂R^m, -(CH₂)_nNR^{g1}R^{g2}, -(CH₂)_nC(O)Rⁿ, y -(CH₂)_nS(O)₂Rⁿ;
- R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;
- R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b; o
- R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;
- R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(OR^f)₂;
- R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, o para un grupo -C(O)R^e o -S(O)₂R^e, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo, o el grupo arilo, -alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; o

- R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- R^e se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;
- R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;
- R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o
- R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-alcoxi$ de C_1-C_6 , o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- R^h , R^k , y R^l independientemente entre sí, representan $-alquilo$ de C_1-C_6 o fenilo;
- R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;
- R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- A representa arilo o heteroarilo;
- n representa un número entero de 0, 1 o 2;
- p representa un número entero de 0, 1 o 2;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dichos R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

- el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y
- el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a , O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), $S(O)_2$, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n , en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n , y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

Según una realización más preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

- R¹ representa hidrógeno;
- 5 R² representa hidrógeno, -C(O)R^b, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆;
- 10 R³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, arilo, heterarilo y -cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, arilo, heterarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b;
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁷, -SR⁷ y -NR⁷R⁸;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-tio, -(CH₂)_nOR^f, -(H₂)_nNR^sC(O)R^m, -(CH₂)_nNR^sS(O)₂R^m, -(CH₂)_nNR^{g1}R^{g2}, -(CH₂)_nC(O)Rⁿ, y -(CH₂)_nS(O)₂Rⁿ;
- 15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;
- 20 R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b; o
- 25 R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 30 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;
- 35 R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;
- R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(OR^f)₂;
- 40 R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, o para un grupo -C(O)R^e o -S(O)₂R^e, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo o el grupo arilo, -alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; o
- 45 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 50 R^e se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

- R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;
- 5 R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o
- R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 10 R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;
- 15 R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6
- A representa arilo o heteroarilo;
- 20 n representa un número entero de 0, 1 o 2;
- p representa un número entero de 0, 1 o 2;

en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

25

o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

- 30 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y
- 35 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a , O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), $S(O)_2$, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n , en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n , y
- 40 también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.
- 45 Según una realización más particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:
- R^1 representa hidrógeno;
- R^2 representa hidrógeno, $-C(O)R^b$, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_6 , arilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 ;
- 50 R^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , fenilo y -cicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 ;

- R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^7$, $-SR^7$ y $-NR^7R^8$;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nNR^sC(O)R^m$, $-(CH_2)_nNR^sS(O)_2R^m$, $-(CH_2)_nNR^{g1}R^{g2}$, $-(CH_2)_nC(O)R^n$, y $-(CH_2)_nS(O)_2R^n$;
- 5 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxilo, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -haloalcoxi de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , y -alquil C_1-C_6 -tio;
- R^7, R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_p$ -arilo, $-(CH_2)_p$ -heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitrógeno, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$; o
- 10 R^7, R^8 en el contexto de un grupo NR^7R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 15 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C_1-C_6 ;
- 20 R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, $-NR^{g1}R^{g2}$ o alcoxi de C_1-C_6 ;
- 25 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-P(O)(OR^f)_2$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, $-OR^f$, $-NR^{d1}R^{d2}$, o $-OP(O)(OR^f)_2$;
- 30 R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, o para un grupo $-C(O)R^e$ o $-S(O)_2R^e$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidróxido o el grupo arilo, -alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; o
- 35 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 40 R^e se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;
- 45 R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;
- R^{g1}, R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o
- 50 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , o hidróxido; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar

opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

- R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de C₃-C₁₀;
- 5 Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₆;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;
- A representa arilo o heteroarilo;
- n representa un número entero de 0, 1 o 2;
- 10 p representa un número entero de 0, 1 o 2;

en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

15

o una sal, un N-óxido, un solvato, tautómero, o profármaco de los mismos, en los que:

el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

20

el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a, O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n, en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n, y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

25

30

Según otra realización aún más particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que:

35

- R¹ representa hidrógeno;
- R² representa hidrógeno, -C(O)R^b, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con alquilo de C₁-C₆, -OR^c, o -NR^{d1}R^{d2};
- 40 R³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, fenilo y -cicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, -alquilo de C₁-C₆, -OR^c, o -NR^{d1}R^{d2};
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁷, -SR⁷ y -NR⁷R⁸;
- R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-tio, -(CH₂)_nOR^f, -(CH₂)_nNR^sC(O)R^m, -(CH₂)_nNR^sS(O)₂R^m, -(CH₂)_nNR^{g1}R^{g2}, -(CH₂)_nC(O)Rⁿ, y -(CH₂)_nS(O)₂Rⁿ;
- 45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;
- R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces,
- 50

independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b; o

- 5 R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;
- 15 R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;
- 20 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(OR^f)₂;
- 25 R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, o para un grupo -C(O)R^e o -S(O)₂R^e, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo o el grupo arilo, -alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; o
- 30 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 35 R^e se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo y heteroarilo;
- R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, arilo, o -NR^{g1}R^{g2};
- 40 R^{g1}, R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀; o
- 45 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 50 R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de C₃-C₁₀;
- Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₆;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;
- A representa arilo o heteroarilo;

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

p representa un número entero de 0, 1 o 2;

5 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

10 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está
15 opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1 - C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3 - C_{10} que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) un heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a , O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n , en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono
20 está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n , y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o
25 insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1 - C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

DEFINICIONES

Dentro del contexto de la presente solicitud, los términos como se mencionan en esta descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados:

30 El término "alquilo" se ha de entender que significa alquilo ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, y los isómeros de los mismos.

El término "haloalquilo" se ha de entender que significa alquilo ramificado o no ramificado, como se define más arriba, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno. Particularmente de forma preferible, dicho haloalquilo es, por ejemplo, clorometilo,
35 fluoropropilo, fluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, bromobutilo, trifluorometilo, yodoetilo, e isómeros de los mismos.

El término "alcoxi" se ha de entender que significa alcoxi ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, *iso*-propiloxi, butiloxi, *iso*-butiloxi, *terc*-butiloxi, *sec*-butiloxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi y dodeciloxi, e isómeros de los mismos.

40 El término "alquiltio" se ha de entender que significa alquiltio ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, *iso*-propiltio, butiltio, *iso*-butiltio, *tert*-butiltio, *sec*-butiltio, pentiltio, *iso*-pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio, deciltio, undeciltio y dodeciltio, e isómeros de los mismos.

El término "haloalcoxi" se ha de entender que significa alcoxi ramificado y no ramificado, como se define más arriba, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno, por ejemplo clorometoxi, fluorometoxi, pentafluoroetoxi, fluoropropiloxi, difluorometiloxi,
45 triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, bromobutiloxi, trifluorometoxi, yodoetoxi, e isómeros de los mismos.

El término "cicloalquilo" se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3 - C_{10} , más particularmente un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, queriendo decir, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, o ciclodecilo; y también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, por ejemplo un grupo cicloalqueno de C_3 - C_{10} , tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclononeno, o ciclodeceno, en el que el enlazamiento de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula se puede proporcionar al doble enlace o al enlace sencillo; y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1 - C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo
55

dimetilamino, tal como, por ejemplo, un grupo 2-metil-ciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclopropilo, un grupo 2,2-dimetilciclobutilo, un grupo 3-hidroxiciclopropilo, un grupo 3-hidroxiciclohexilo, un grupo 3-dimetilaminociclopropilo, un grupo 3-dimetilaminociclohexilo o un grupo 4-dimetilaminociclohexilo.

5 El término "heterocicloalquilo" se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀, como se define más arriba, que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomo(s) anular(es) es (son) heteroátomo(s), tales como NH, NR^a, O, S, o un grupo o grupos tales como C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otra manera, en un grupo cicloalquilo de C_n (en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10), uno o más átomo(s) de carbono se sustituye(n) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n; y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más
10 dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino. De este modo, dicho grupo cicloheteroalquilo de C_n se refiere, por ejemplo, a un heterocicloalquilo de tres miembros, expresado como heterocicloalquilo de C₃, tal como oxiraniolo (C₃). Otros ejemplos de heterocicloalquilos son oxetaniolo (C₄), aziridinilo (C₃), azetidiniolo (C₄), tetrahidrofuranilo (C₅), pirrolidinilo (C₅), morfolinilo (C₆), ditiainilo (C₆), tiomorfolinilo (C₆), piperidinilo (C₆), tetrahidropiraniolo (C₆), piperazinilo (C₆), tritaniolo (C₆) y quinuclidinilo (C₈).

El término "halógeno" o "Hal" se ha de entender que significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

20 El término "alqueno" se ha de entender que significa alqueno ramificado y no ramificado, por ejemplo un grupo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, o 2-metil-prop-1-en-1-ilo, e isómeros de los mismos.

El término "alquino" se ha de entender que significa alquino ramificado y no ramificado, por ejemplo un grupo etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo o but-3-in-1-ilo, e isómeros de los mismos.

25 Como se usa aquí, el término "arilo" se define por tener, en cada caso, 6-12 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, fenilo, tropilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno, etc., prefiriéndose fenilo.

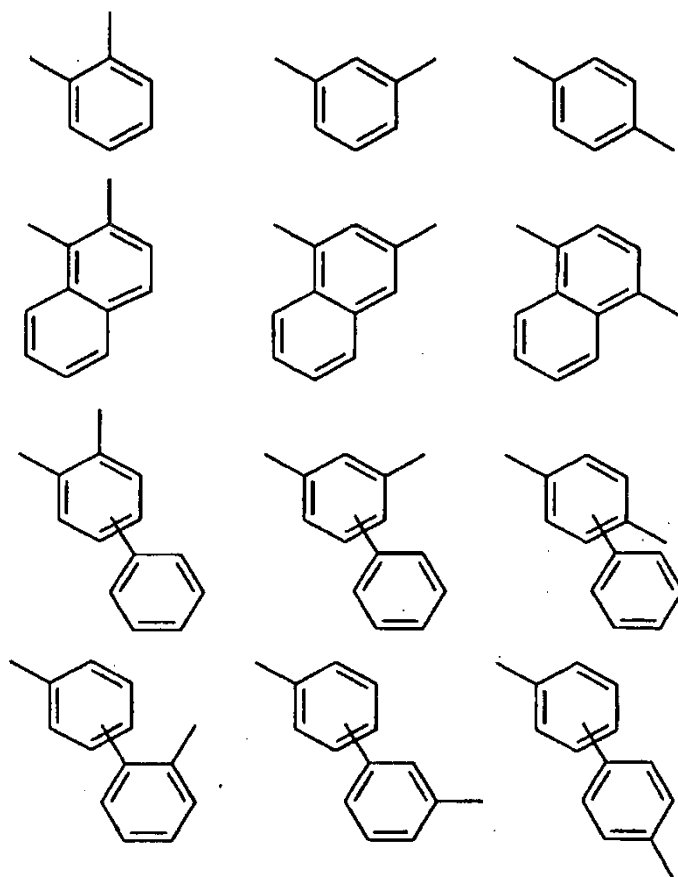
30 Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se ha de entender que significa un sistema anular aromático que comprende 3-16 átomos anulares, preferiblemente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como nitrógeno, NH, NR^a, oxígeno, o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Se ha de entender que el término "heteroarilo" está destinado a incluir sistemas anulares bi- o tricíclicos de 3-16 miembros, que contienen al menos un heteroátomo como se define anteriormente, en el que parte del sistema anular policíclico está saturado. Se ha de entender además que "heteroarilo" también significa aquellos sistemas anulares que pueden formar un equilibrio de formas tautómeras, en el que una forma tautómera posee características aromáticas. Más particularmente, quiere decir un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, (parcialmente) insaturado, que contiene un (o más) grupo(s) -C(O)NR^a-, tal(es) como, por ejemplo, una piridona, una pirimidinona, o sus análogos benzocondensados, y también que incluye piranonas y sus derivados benzocondensados. Preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tía-4H-pirazolilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínico, purínico, etc., y sus benzoderivados; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo; piridonilo, o pirimidonilo.

35 El término "alquileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa una cadena de alquilo opcionalmente sustituida o "ligador", que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, es decir, un grupo -CH₂ opcionalmente sustituido ("metileno" o "ligador de un solo miembro"), o, por ejemplo, -C(Me)₂-, o -CH(Me)- [isómeros (R) o (S)], -CH₂-CH₂- ("etileno", "dimetileno", o "ligador de dos miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂- ("propileno", "trimetileno", o "ligador de tres miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("butileno", "tetrametileno", o "ligador de cuatro miembros"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("pentileno", "pentametileno", o "ligador de cinco miembros"), o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("hexileno", "hexametileno", o "ligador de seis miembros"). Preferiblemente, dicho ligador alquilénico tiene 1, 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono.

55 El término "cicloalquileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un anillo cicloalquilico opcionalmente sustituido, que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, es decir, un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopropileno, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclononílico, o ciclodecílico opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopropileno o ciclohexílico.

El término "heterocicloalquileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un anillo cicloalquilénico, como se define más arriba, pero que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como O, NH, NR^a, S, S(O) o S(O)₂.

5 El término "arileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un ligador (conocido de otro modo como un "enlazador" o un "espaciador"), formado por un sistema aromático arilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo arileno, naftileno y biarileno, preferiblemente un anillo fenílico opcionalmente sustituido, que tiene 6 o 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, dicho ligador arilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono, es decir, un anillo "fenilénico".
10 Si se usa el término "arileno" o, por ejemplo, "fenileno", se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición orto, para y meta, por ejemplo un resto opcionalmente sustituido de estructura:



15 en las que las posiciones enlazantes en los anillos se muestran como enlaces no unidos.

El término "heteroarileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un ligador (conocido de otro modo como un "enlazador" o un "espaciador"), formado por un sistema aromático heteroarilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo heteroarileno, benzoheteroarileno, preferiblemente un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, furano, pirrol, tiazol, oxazol, isoxazol, o tiofeno, o un heterociclo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina. Más preferiblemente, dicho ligador heteroarilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono, por ejemplo una estructura opcionalmente sustituida como se muestra más arriba para los restos arilénicos, pero que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como, nitrógeno, NH, NR^a, oxígeno o azufre. Si se usa el término "heteroarileno",
20 se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición orto, para y meta.
25

Como se usa aquí, el término "C₁-C₆", como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₆", o "alcoxi de C₁-C₆", se ha de entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C₁-C₆" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; preferiblemente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más preferiblemente C₁-C₃.
30

De forma similar, como se usa aquí, el término "C₂-C₆", como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno de C₂-C₆" y "alquino de C₂-C₆", se ha de entender que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de

carbono. Se ha de entender además que dicho término “C₂-C₆” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; preferiblemente C₂-C₃.

5 Como se usa aquí, el término “C₃-C₁₀”, como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “cicloalquilo de C₃-C₁₀” o “heterocicloalquilo de C₃-C₁₀”, se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 10, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, preferiblemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₃-C₁₀” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₃-C₁₀, C₄-C₉, C₅-C₈, C₆-C₇; preferiblemente C₃-C₆.

10 Como se usa aquí, el término “C₃-C₆”, como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “cicloalquilo de C₃-C₆”, o “heterocicloalquilo de C₃-C₆”, se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₃-C₆” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆.

15 Como se usa aquí, el término “C₆-C₁₁”, como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “arilo de C₆-C₁₁”, se ha de entender que significa un grupo arilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 5 a 11, es decir, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6, o 10 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₆-C₁₁” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₅-C₁₀, C₆-C₉, C₇-C₈, preferiblemente C₅-C₆.

20 Como se usa aquí, el término “C₅-C₁₀”, como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “heteroarilo de C₅-C₁₀”, se ha de entender que significa un grupo heteroarilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 5 a 10, además del uno o más heteroátomos presentes en el anillo, es decir, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono, preferiblemente 5, 6, o 10 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C₅-C₁₀” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₆-C₉, C₇-C₈, C₇-C₈; preferiblemente C₅-C₆.

25 Como se usa aquí, el término “C₁-C₃”, como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “alquileo de C₁-C₃”, se ha de entender que significa un grupo alquileo como se define más arriba, que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2, o 3. Se entenderá además que dicho término “C₁-C₃” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₁-C₂, o C₂-C₃.

30 Como se usa aquí, la expresión “una o más veces”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa “una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

35 El término “isómeros” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos que otra especie química. Hay dos clases principales de isómeros, los isómeros constitucionales y los estereoisómeros.

La expresión “isómeros constitucionales” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos, pero están conectados en secuencias diferentes. Existen isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros o isómeros de valencia.

40 En “estereoisómeros”, los átomos están conectados secuencialmente de la misma manera, de forma que las fórmulas condensadas para dos moléculas isómeras son idénticas. Sin embargo, los isómeros difieren en la forma en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Hay dos subclases principales de estereoisómeros: isómeros conformacionales, que se interconvierten a través de rotaciones alrededor de enlaces sencillos, e isómeros configuracionales, que no son fácilmente interconvertibles.

45 A su vez, los isómeros configuracionales pueden ser enantiómeros y/o diastereómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que están relacionados entre sí como imágenes especulares. Los enantiómeros pueden contener cualquier número de centros estereogénicos, en tanto que cada centro sea la imagen especular exacta del centro correspondiente en la otra molécula. Si uno o más de estos centros difieren en la configuración, las dos moléculas ya no son imágenes especulares. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se denominan diastereómeros.

50 El término “tautómero” se entiende que significa un compuesto que es interconvertible, mediante tautomerización, en otro compuesto mediante una migración de un átomo de hidrógeno, acompañada de un cambio de un doble enlace conjugado adyacente. En los casos en los que es posible la tautomerización, se puede alcanzar un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, disolvente, y pH. Dentro del contexto de la presente invención, el término “tautómero” se entiende que significa un solo tautómero, o una mezcla de tautómeros en cualquier relación.

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

REALIZACIONES ADICIONALES

Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I) pueden existir en forma libre o en forma salina. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de las alquilpirimidinas de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de una alquilpirimidina de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, para-toluenosulfónico, metilsulfónico, cítrico, tartárico, láctico, succínico o maleico. Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de una alquilpirimidina de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetilglucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I) pueden existir como N-óxidos, que se definen por que al menos un nitrógeno de los compuestos de la Fórmula general (I) puede estar oxidado.

Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I), o sales o N-óxidos de los mismos, pueden existir como solvatos, en particular como hidrato, en los que los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I), o sales o N-óxidos de los mismos, pueden contener disolventes polares, en particular agua, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo hidrato, son posibles los hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., solvatos o hidratos, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I) pueden existir como tautómeros.

Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I), y sales, solvatos, y N-óxidos de los mismos, pueden contener uno o más centros asimétricos. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), o en la configuración (R,S). Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la fórmula cis o trans. Se pretende que todas las citadas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros preferidos son aquellos con la configuración que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros configuracionales puros o parcialmente purificados, separados, o mezclas racémicas de los compuestos de esta invención, también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general 6 como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general 5 como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general 5' como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

Otra realización adicional de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general Ia como se menciona más abajo para la preparación de un compuesto de fórmula general Ib como se define más arriba.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado. Especialmente, los compuestos interfieren de forma eficaz con la señalización celular de Tie2 y VEGFR2.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un uso del compuesto de fórmula general (I) descrito más arriba para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas de crecimiento vascular desregulado.

En particular, dicho uso es en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores y/o sus metástasis. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención de crecimiento y metástasis tumorales, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas, con o sin pretratamiento si el crecimiento tumoral va acompañado de angiogénesis persistente, incluyendo principalmente todos los tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, de colon, renal, ovárico, de próstata, de cabeza, de cuello, de páncreas, de tubo digestivo, de tiroides, de pulmón y/o de cerebro, melanoma, o sus metástasis.

Adicionalmente, dicho uso está en el tratamiento de leucemia mielogenosa crónica (o "CML"), leucemia mielogenosa aguda (o "AML"), leucemia linfática aguda, leucemia linfocítica aguda (o "ALL"), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfática crónica (o "CLL"), así como otras hiperplasias precursoras de mieloides, tales como policitemia vera y mielofibrosis.

Otro uso está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad.

5 Aún otro uso está en el tratamiento de artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades inflamatorias del intestino, tal como, por ejemplo, enfermedad de Crohn.

Un uso adicional está en la supresión del desarrollo de la formación de placas ateroscleróticas y para el tratamiento de arteriopatía coronaria y periférica.

10 Otro uso está en el tratamiento de enfermedades asociadas con proliferación estrómicica o caracterizadas por reacciones estrómicicas patológicas y para el tratamiento de enfermedades asociadas con deposición de fibrina o matriz extracelular, tales como, por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del tunel carpiano.

15 Aún otro uso está en el tratamiento de enfermedades ginecológicas en las que se pueden inhibir los procesos angiogénicos, inflamatorios y estrómicicos con carácter patológico, tales como, por ejemplo, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

20 Otro uso está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma e hiperplasia benigna de próstata.

Otro uso está en la curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices, o para la reducción de formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar adicionalmente en un método para tratar una enfermedad de crecimiento vascular desregulado o enfermedades que van acompañadas con crecimiento vascular desregulado, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) descrito más arriba.

30 En particular, las enfermedades de dicho método son tumores y/o sus metástasis, en particular tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas, con o sin pretratamiento si el crecimiento tumoral va acompañado de angiogénesis persistente, incluyendo principalmente todos los tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, de colon, renal, ovárico, de próstata, de cabeza, de cuello, de páncreas, de tubo digestivo, de tiroides, de pulmón y/o de cerebro, melanoma, o sus metástasis.

Adicionalmente, las enfermedades de dicho método son leucemia mielogenosa crónica (o "CML"), leucemia mielogenosa aguda (o "AML"), leucemia linfática aguda, leucemia linfocítica aguda (o "ALL"), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfática crónica (o "CLL"), así como otras hiperplasias precursoras de mieloides, tales como policitemia vera y mielofibrosis.

35 Otras enfermedades de dicho método son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad.

40 Otras enfermedades de dicho método son artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades inflamatorias del intestino, tal como, por ejemplo, enfermedad de Crohn.

Otras enfermedades de dicho método son el desarrollo de placas ateroscleróticas y arteriopatías coronaria y periférica.

45 Otras enfermedades de dicho método son enfermedades asociadas con proliferación estrómicica o caracterizadas por reacciones estrómicicas patológicas y enfermedades asociadas con deposición de fibrina o matriz extracelular, tales como, por ejemplo, fibrosis, cirrosis y síndrome del tunel carpiano.

Otras enfermedades de dicho método son enfermedades ginecológicas en las que se pueden inhibir los procesos angiogénicos, inflamatorios y estrómicicos con carácter patológico, tales como, por ejemplo, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

50 Otras enfermedades de dicho método son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma e hiperplasia benigna de próstata.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un N-óxido, o un solvato o un tautómero de dicho compuesto, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo la composición particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas de crecimiento vascular desregulado, como se explica anteriormente.

A fin de usar los compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos, los compuestos o sus mezclas se pueden proporcionar en una composición farmacéutica, que, al igual que los compuestos de la presente invención para aplicación entérica, oral o parenteral, contienen material base inerte orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable adecuado, por ejemplo agua pura, gelatina, goma arábiga, lactato, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una forma sólida, por ejemplo como comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, por ejemplo como una disolución, suspensión o emulsión. La composición farmacéutica puede contener adicionalmente sustancias auxiliares, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, o tampones.

Para aplicaciones parenterales (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), se prefieren disoluciones o suspensiones estériles para inyección, especialmente disoluciones acuosas de los compuestos en aceite de ricino que contiene polihidroxietoxi.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además agentes tensioactivos, por ejemplo sales de ácido galénico, fosfolípidos de origen animal o vegetal, sus mezclas, y liposomas y sus partes.

Para la aplicación oral, se prefieren los comprimidos, grageas o cápsulas con talco y/o vehículos que contienen hidrocarburos y aglutinantes, por ejemplo lactosa, almidón de maíz y de patata. Es posible otra aplicación en forma líquida, por ejemplo como zumo, que contiene un edulcorante si es necesario.

La dosis se variará necesariamente dependiendo de la vía de administración, edad, peso del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad que se esté tratando, y factores similares. Una dosis se puede administrar como dosis unitaria o en parte de la misma, y puede ser distribuida a lo largo del día. En consecuencia, la dosis óptima se puede determinar por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.

Es posible que los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se usen solos o, de hecho, en combinación con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o sus composiciones. Particularmente, es posible que dicha combinación sea una única entidad de una composición farmacéutica, por ejemplo una única formulación farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula general (I), junto con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o en una forma, por ejemplo un "kit de partes", que comprende, por ejemplo, una primera parte distinta que contiene uno o más compuestos según la fórmula general (I), y una o más partes distintas adicionales, conteniendo cada una uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer. Más particularmente, dicha primera parte distinta se puede usar concomitantemente con dicha una o más partes distintas adicionales, o secuencialmente. Además, es posible usar los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en combinación con otros paradigmas de tratamiento, particularmente otros paradigmas de tratamiento contra el cáncer, tales como, por ejemplo, terapia de radiación.

Otro aspecto de la presente invención es un método que se puede usar para preparar los compuestos según la presente invención.

DETALLES EXPERIMENTALES Y PROCEDIMIENTOS GENERALES

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos en tanto que no se expliquen dentro del cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se señalan como aparecen en los espectros, y no se han considerado posibles efectos de mayor orden. Las asignaciones de los grados de sustitución (por ejemplo, señales de CH₃, CH₂, CH o Cq) de los átomos de carbono en los espectros de RMN ¹³C se basan en el análisis de RMN ¹³C-DEPT. Los nombres químicos se generaron usando AutoNom2000 como se implementó en MDL ISIS Draw. En algunos casos, se usaron los nombres aceptados generalmente de reactivos comercialmente disponibles, en lugar de los nombres generados por AutoNom2000. Se hace referencia además al hecho de que, como está claro para la persona experta en la técnica, un compuesto que contiene un grupo funcional -S(=O)(=NH)- (o un derivado sustituido del mismo) se denomina "sulfoximina", mientras que un compuesto con tal grupo funcional también se puede designar como "sulfoximida" o "sulfoximina" o "sulfoximida", o por el prefijo "-sulfonimidoil-". Ciertos compuestos e intermedios producidos según los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona experta en la técnica, y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar mediante agitación en un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de

5 gel de sílice preempaquetados, por ejemplo de Separtis, tal como el gel de sílice Isolute® Flash o el gel de sílice Isolute® Flash NH₂, en combinación con un autopurificador Flashmaster II (Argonaut/Biotage), y eluyentes tales como gradientes de hexano/EtOAc o DCM/etanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa, usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de conjunto de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electropulverización en línea, en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético o amoniaco acuoso. La purificación de compuestos mediante HPLC puede dar lugar a su aislamiento como sales, tales como, por ejemplo, como sales de TFA, como sales de ácido fórmico o como sales de amonio. La conversión de tal sal en su base libre respectiva se puede lograr mediante procedimientos de laboratorio estándar como se conocen por la persona experta en la técnica. Las reacciones que emplean irradiación de microondas se pueden realizar con un horno de microondas Biotage Initiator® equipado opcionalmente con una unidad robótica. Se pretende que los tiempos de reacción dados que emplean calentamiento de microondas se entiendan como tiempos de reacción fijos tras alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos o mezclas de reacción se pueden analizar por medio de HPLC/MS para dar datos de pureza basados en la detección mediante UV/DAD, tiempos de retención y MS, en particular datos de ESI que se pueden utilizar para caracterizar compuestos. Más específicamente, ciertos compuestos de la invención se han analizado usando las siguientes condiciones:

Condiciones analíticas A de HPLC/MS (en lo sucesivo método A de HPLC)

20 Los análisis de HPLC/MS se realizaron usando una bomba de HPLC binaria de 1525 µ, un detector de MS Micromass ZQ, y un detector MUX UV 2488 (todos de Waters, Inc.). Como columna de HPLC, se empleó una Purospher Star RP C18 4,6 x 125 5 µm (Merck); longitud de onda de detección 214 nm; caudal 1 ml/min.; eluyentes A: 0,1% de TFA en H₂O, B CH₃CN; el gradiente se basa en cada caso en B: 5% a 95% (10').

Condiciones analíticas B de HPLC/MS (en lo sucesivo método B de HPLC)

25 Los análisis de HPLC/MS se realizaron usando una bomba de HPLC binaria de 1525 µ, un detector de MS Micromass ZQ, y un detector MUX UV 2488 (todos de Waters, Inc.). Como columna de HPLC, se empleó una XBridge C18 4,6 x 50 3,55 µm (Waters); longitud de onda de detección 214 nm; caudal 2 ml/min.; eluyentes A: 0,1% de TFA en H₂O, B CH₃CN; el gradiente se basa en cada caso en B: 1% a 91% (7').

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
Boc	terc-butiloxycarbonilo
br	Ancho
c-	ciclo-
Cl	ionización química
d	doblete
DAD	detector de conjunto de diodos
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropil-etil-amina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	Equivalente
ESI	ionización por electropulverización
GP	procedimiento general
HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones
LC-MS	espectrometría de masas con cromatografía de líquidos

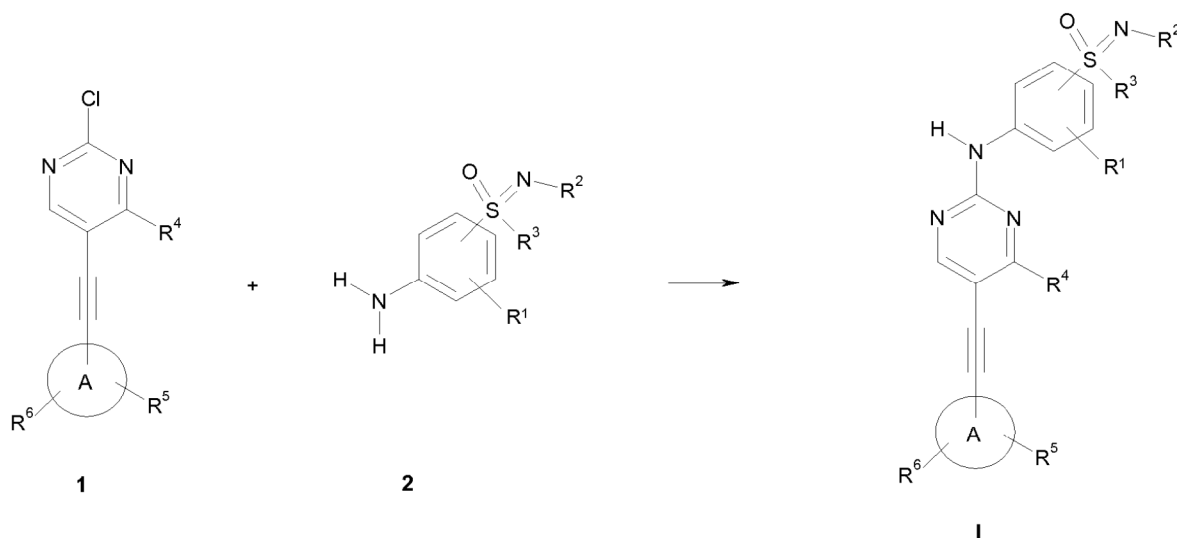
m	Multiplete
mc	multiplete centrado
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MS	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm.
Ns	nitrofenilsulfonil-
OTf	trifluorometilsulfonil-
1-PrOH	1-propanol
q	cuartete
rf	a reflujo
r.t. o rt	temperatura ambiente
s	Singlete
sept.	Septete
t	Triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsilil-
t_R	Tiempo de retención
Ts	toluenosulfonil-
UV	Ultravioleta

Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas sintéticas generales hacia los compuestos de fórmula general I de la invención, y no pretenden ser limitantes. El orden de las transformaciones como se ejemplifican en los Esquemas 1 a 6 se pueden modificar de diversas maneras como es obvio para la persona experta en la técnica. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas 1 a 6 no pretende por lo tanto ser limitante. Más particularmente, a fin de preparar intermedios y compuestos de la presente invención, es posible combinar etapas individuales de los procedimientos generales descritos más abajo de diferentes maneras que las ejemplificadas. Estas combinaciones alternativas de procedimientos generales y/o transformaciones químicas que comprenden aquellas pretenden por lo tanto estar incluidas dentro del alcance de esta invención. Además, la interconversión de sustituyentes, por ejemplo de restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como, pero sin limitarse a, la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por la persona experta en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión posterior de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999).

Uno de los métodos más importantes para la preparación de sulfoximinas es la reacción de un sulfóxido con ácido hidrazoico, que se produce in situ, por ejemplo a partir de la reacción de azida de sodio y ácido sulfúrico concentrado (M. Reggelin, C. Zur, Synthesis 2000, 1, 1). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, tal como cloroformo. Otros métodos para la síntesis de sulfoximinas son por ejemplo la reacción de sulfóxidos con

- a) TsN₃ ((a) R. Tanaka, K. Yamabe, Chem. Commun. 1983, 329; (b) H. Kwart, A. A. Kahn, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 1959)).
- b) N-tosilimino fenil yodinano y cantidades catalíticas de triflato de Cu (I) (J. F. K. Müller, P. Vogt, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4805).
- 5 c) Boc-azida y cantidades catalíticas de cloruro de hierro (II) (T. Bach, C. Korber, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5015).
- d) o-Mesitilensulfonilhidroxilamina (MSH) (C.R. Johnson, R.A. Kirchhoff, H.G. Corkins, J. Org. Chem. 1974, 39, 2458).
- 10 e) [N-(2-(trimetilsilil)etanosulfonil)imino]fenilyodinano (PhI=NSes) (S. Cren, T.C. Kinahan, C.L. Skinner y H. Tye, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2749).
- f) Trifluoracetamida o sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno, óxido de magnesio y cantidades catalíticas de dímero de acetato de rodio (II) (H. Okamura, C. Bolm, Organic Letters 2004, 6, 1305).
- g) Sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno y cantidades catalíticas de un ligando quelante y sales de plata (G.Y. Cho, C. Bolm, Org. Lett. 2005, 7, 4983).
- 15 h) NsNH₂ y diacetato de yodobenceno (G.Y. Cho, C. Bolm, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 8007).

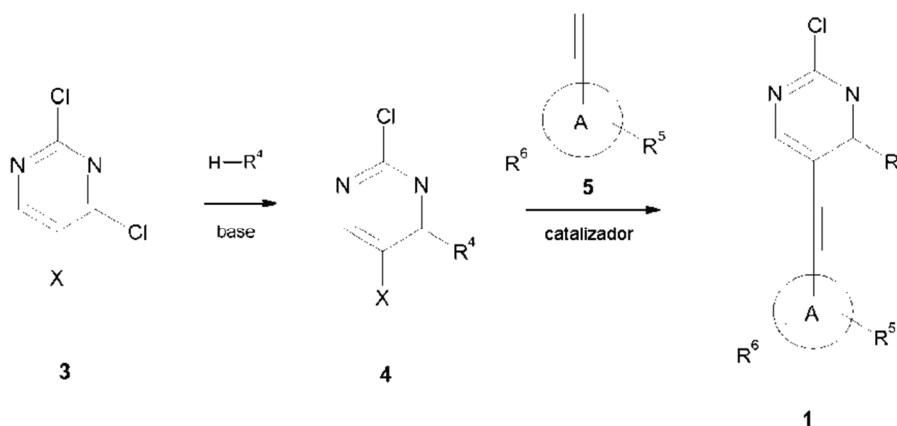
En cuanto a la estructura y configuración, como regla, las sulfoximidias son muy estables (C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Org. Chem. 2000, 65, 169). Estas propiedades del grupo funcional permiten a menudo condiciones de reacción incluso drásticas, y permiten la derivatización simple de las sulfoximidias en el nitrógeno imínico y el carbono α . Las sulfoximidias enantioméricamente puras también se usan como auxiliares en síntesis diastereoselectiva ((a) S.G. Pyne, Sulphur Reports 1992, 12, 57; (b) C.R. Johnson, Aldrichchimica Acta 1985, 18, 3). La preparación de sulfoximidias enantioméricamente puras se puede lograr, por ejemplo, vía separación de racematos con ácido canfo-10-sulfónico enantioméricamente puro ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7418; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, J. Org. Chem. 1988, 53, 5543) o vía separación de racematos mediante HPLC quiral. Un método adicional para la preparación de sulfoximidias ópticamente activas consiste en la iminación estereoselectiva de sulfóxidos ópticamente activos ((a) C. Bolm, P. Müller, K. Harms, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38, 1239; (c) (H. Okamura, C. Bolm, Organic Letters 2004, 6, 1305).



Esquema 1 Preparación general de compuestos de la presente invención de fórmula general I mediante acoplamiento de una 2-cloropirimidina de fórmula general 1 con una anilina de fórmula general 2, en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y A son como se define en las reivindicaciones y descripción de esta invención.

Según el Esquema 1, las 2-cloropirimidinas de fórmula general 1 y las anilinas de fórmula 2 se pueden hacer reaccionar, por ejemplo en condiciones ácidas, para dar compuestos de la presente invención I. Como ácido, por ejemplo, es adecuado el cloruro de hidrógeno. Se pueden usar diversos disolventes o mezclas de disolventes. Es particularmente adecuado, por ejemplo, el uso de acetonitrilo o mezclas de acetonitrilo/agua. La temperatura de reacción se puede variar en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta el reflujo, dependiendo de la reactividad de los compuestos 1 y 2, y del ácido usado y del disolvente usado. Para acetonitrilo y mezclas de

acetonitrilo/agua en combinación con cloruro de hidrógeno como ácido, es particularmente adecuado el intervalo de temperatura de 60-90°C.



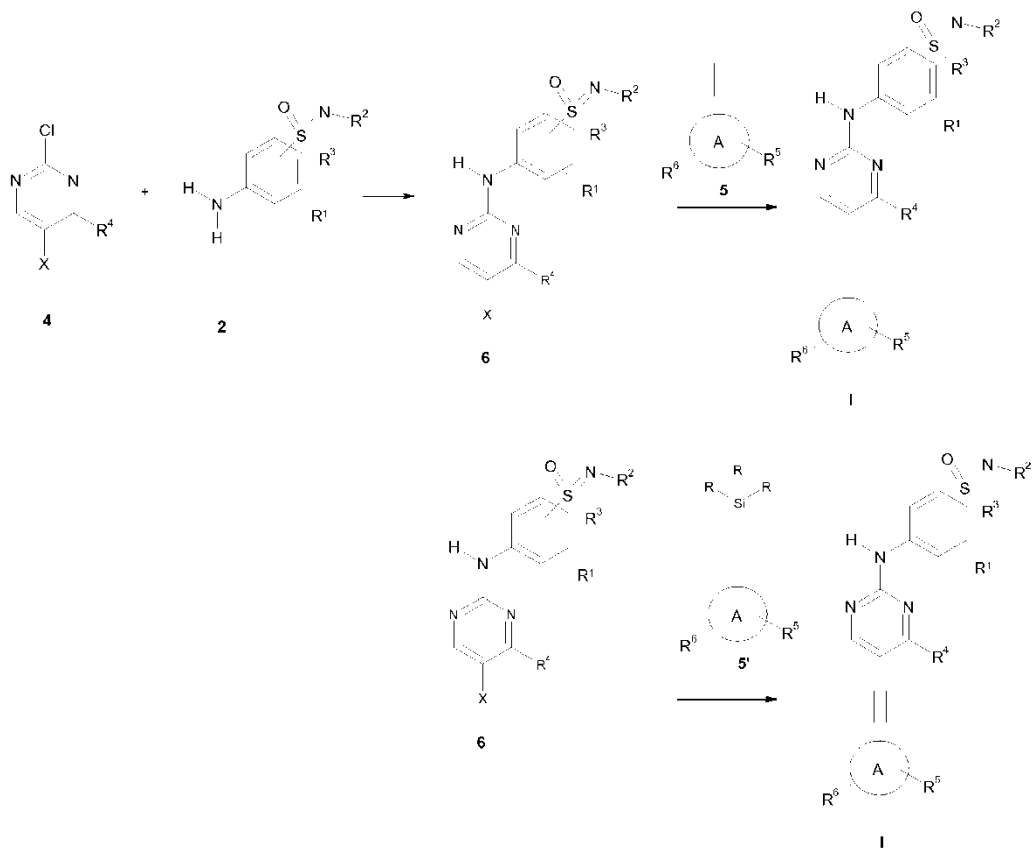
Esquema 2. Preparación general de intermedios de fórmula general 1 mediante adición nucleófila de grupos H-R⁴ a 5-halo-2,4-dicloropirimidinas de fórmula general 3 y acoplamientos de Sonogashira subsiguientes con alquinos de fórmula general 5, en el que X es Br o I y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y A son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción de esta invención, con la restricción de que R⁴ ≠ H.

5-bromo-2,4-dicloropirimidina o 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (3) se puede convertir en compuestos de fórmula general 4 (con R⁴ ≠ H) mediante reacción con nucleófilos del tipo H-R⁴ en condiciones básicas (véanse, por ejemplo: a) U. Lücking, M. Krüger, R. Jautelat, G. Siemeister, documento WO 2005037800; b) U. Lücking, M. Krueger, R. Jautelat, O. Prien, G. Siemeister, A. Ernst, documento WO 2003076437; c) T. Brumby, R. Jautelat, O. Prien, M. Schäfer, G. Siemeister, U. Lücking, C. Huwe, documento WO 2002096888). Para N-nucleófilos (R⁴ = -NR⁷R⁸), el acetonitrilo es particularmente adecuado como el disolvente, y la trietilamina como la base. La reacción tiene lugar preferiblemente a temperatura ambiente. Para O-nucleófilos (R⁴ = -OR⁷), THF es particularmente adecuado como el disolvente, y el hidruro de sodio como la base. La reacción tiene lugar preferiblemente a 0°C hasta la temperatura ambiente. Para S-nucleófilos (R⁴ = -SR⁷), el acetonitrilo es particularmente adecuado como el disolvente, y la trietilamina como la base. La reacción tiene lugar preferiblemente a -20°C hasta la temperatura ambiente.

Los derivados de la fórmula general 4 se pueden hacer reaccionar entonces, por ejemplo, para dar compuestos de fórmula 1 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con alquinos respectivamente sustituidos de fórmula general 5. Más particularmente, los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar a partir de intermedios de fórmula 4 mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira o de tipo Sonogashira catalizadas por Pd (incluyendo acoplamientos de Stephens-Castro y alquilaciones de Heck) con alquinos de fórmula 5. Como alternativa, los halointermedios de fórmula 4 se pueden acoplar con alquinos protegidos con trialquilililo de fórmula general 5' (véase el Esquema 3) para producir compuestos de fórmula general 1 en condiciones, por ejemplo, que se ejemplifican más abajo. Los acoplamientos catalizados por metales de transición de haluros de (hetero)arilo con alquinos y trialquililalquinos son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, (a) Chinchilla, R.; Najera, C. Chem. Rev. 2007, 107, 874; (b) Negishi, E.-i., Anastasia, L. Chem. Rev. 2003, 103, 1979; véanse también: (c) Eur. J. Org. Chem. 2005, 20, 4256; (d) J. Org. Chem. 2006, 71, 2535 y referencias allí; (e) Chem. Commun. 2004, 17, 1934). En el denominado acoplamiento de Sonogashira, la reacción de alquinos terminales con haluros de (hetero)arilo es activada por cantidades catalíticas de una sal de Pd en presencia de una sal de cobre y una base. En la bibliografía científica se han publicado diversas combinaciones de catalizador de Pd/cocatalizador/ligando/base/disolvente que permiten un ajuste fino de las condiciones de reacción requeridas a fin de permitir un conjunto amplio de grupos funcionales adicionales en ambas parejas de acoplamiento (véanse las referencias en las revisiones citadas anteriormente). Adicionalmente, los procedimientos desarrollados recientemente que emplean, por ejemplo, acetiluros de cinc, sales de alquinilmagnesio o sales de trifluoroborato de alquino, amplían adicionalmente el alcance de este procedimiento.

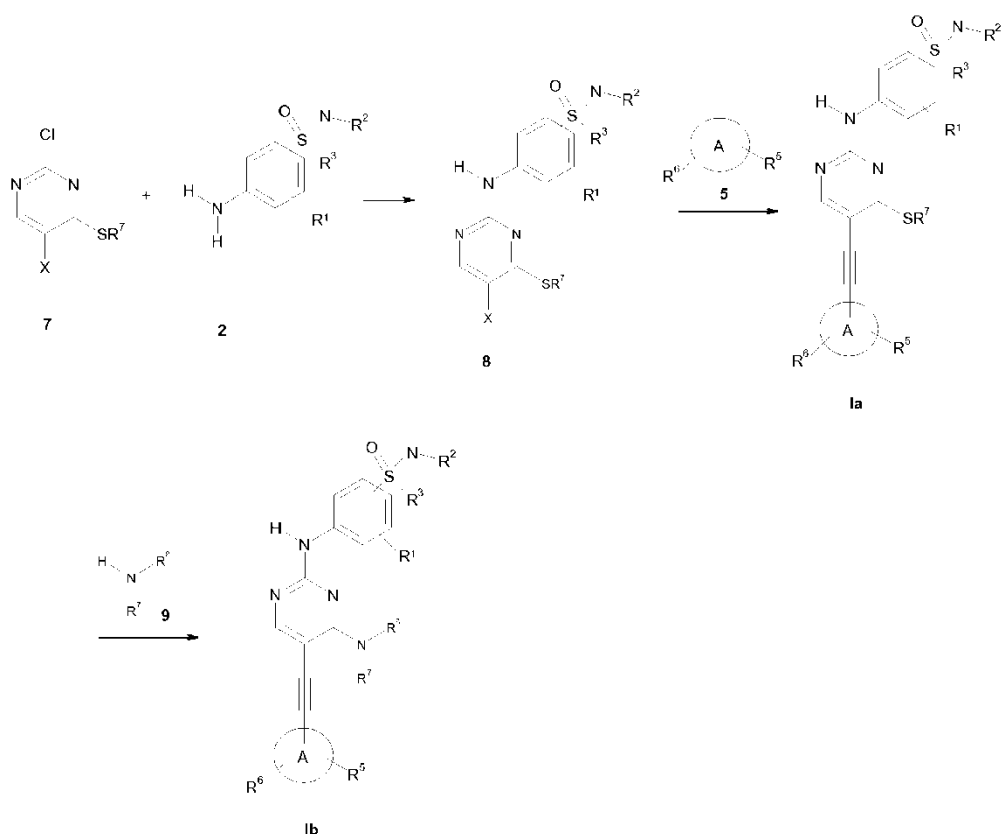
Como alternativa al acoplamiento con (hetero)arilalquinos funcionalizados de fórmula general 5, los haluros de fórmula 4 se pueden acoplar a acetileno monoprotectado, tal como, por ejemplo, a TMS-acetileno, en condiciones como se describen antes. La escisión del grupo protector en condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, tales como, por ejemplo, el tratamiento con TBAF o K₂CO₃/MeOH en el caso de un grupo protector TMS, permite una segunda reacción de acoplamiento subsiguiente del alquino así formado a un haluro de (hetero)arilo en condiciones como se describen anteriormente, dando lugar por tanto a compuestos de la presente invención. Como alternativa al acoplamiento de haluros de fórmula general 4 con acetileno protegido y desprotección subsiguiente, las pirimidinas con un sustituyente -C≡C-H en la posición 5 son accesibles, por ejemplo, a partir de los C5-carbaldehídos respectivos mediante diversos procedimientos de C1-homologación como se conocen por la persona experta en la técnica (véase más abajo).

Los intermediarios de fórmula 1 (Esquema 2) con $R^4 = H$ son directamente accesibles a partir de 5-halo-2-cloropirimidinas mediante acoplamiento de Sonogashira y de tipo Sonogashira como se describe anteriormente. 5-Halo-2,4-cloropirimidinas y 5-halo-2-cloropirimidinas son accesibles, por ejemplo, a partir de 5-halouracilos o 4-desoxi-5-halouracilos mediante reacción con, por ejemplo, $POCl_3$.



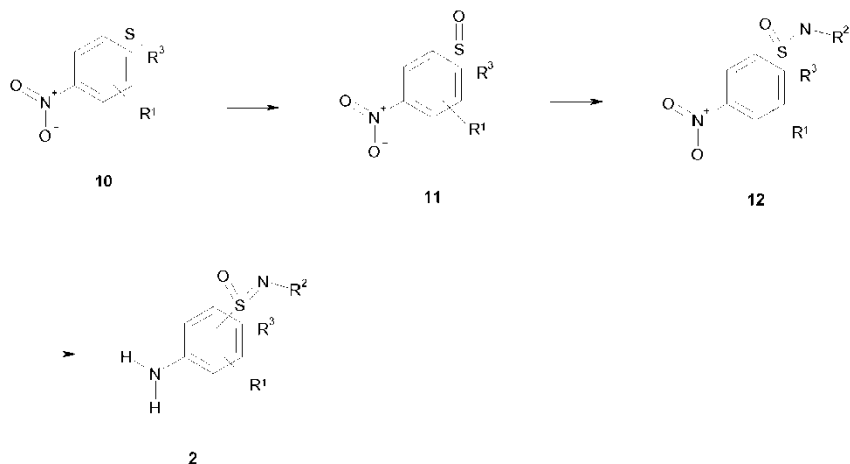
5 Esquema 3. Orden alternativo de la transformación para la preparación general de compuestos de fórmula general I en el que R es alquilo, preferiblemente metilo, y X es Br o I, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción de esta invención.

10 Las transformaciones generales mencionadas anteriormente se pueden combinar en una ruta sintética alternativa para la preparación general de compuestos de fórmula general 1 como se ejemplifica en el Esquema 3. El acoplamiento nucleófilo de anilinas de fórmula 2 a 2-cloropirimidinas de fórmula general 4 es seguido del acoplamiento con (hetero)arilalquinos de fórmula general 5, o, como alternativa, con sus derivados protegidos con trialquilsililo, preferiblemente con alquinos protegidos con trialquilsililo de fórmula general 5', empleando condiciones como se describen anteriormente.



Esquema 4. Procedimiento más específico para la preparación de compuestos de fórmula general Ib para la sustitución de sustituyentes SR^7 por sustituyentes NR^7R^8 en condiciones oxidativas, en el que X es Br o I, y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y A son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción de esta invención.

- 5 Un procedimiento más específico para la preparación de compuestos de fórmula Ib se ejemplifica en el Esquema 4, en el que pirimidinas de fórmula general 7, que portan un sustituyente Sr^7 en la posición C4, se acoplan con anilinas de fórmula general 2 y subsiguientemente con (hetero)arylalquinos de fórmula general 5 para producir compuestos de fórmula general Ia. La sustitución del sustituyente SR^7 en C4 por cadenas laterales de amina se puede lograr en condiciones oxidativas, por ejemplo tratando con un agente oxidante tal como, por ejemplo, mCPBA, vía formación de sulfóxido/sulfona intermedia, en presencia de aminas de fórmula general 9 para producir compuestos de fórmula general Ib.



- 15 Esquema 5. Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula general 2 mediante oxidación de sulfuros de fórmula general 10 a sulfóxidos de fórmula general 11, transformación subsiguiente en sulfoximinas de fórmula general 12 y nitrorreducción para producir anilinas de fórmula general 2, en las que R^1, R^2 y R^3 son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción de esta invención.

Las anilinas de fórmula general 2 (a usar en los procedimientos generales mencionados anteriormente para la preparación de los compuestos de la presente invención) son accesibles, por ejemplo, a partir de sulfuros de fórmula general 10 mediante oxidación a sulfóxidos de fórmula general 11, transformación subsiguiente en sulfoximinas de fórmula general 12 y nitrorreducción (véase el Esquema 5).

5 Para la conversión de un tioéter en un sulfóxido, existen muchos métodos (véanse, por ejemplo: a) M.H. Ali, W.C. Stevens, *Synthesis* 1997, 764; b) I. Fernandez, N. Khair, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651). Particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula general 11 es el uso de ácido peryódico/cloruro de hierro(III). Para la transformación de sulfóxidos en sulfoximinas (por ejemplo, 11 → 12), la persona experta en la técnica conoce diversas condiciones (véase anteriormente para referencias específicas). Estos procedimientos permiten la síntesis
10 de sulfoximinas libres ($R^2 = H$) o sustituidas ($R^2 \neq H$). En este último caso, el grupo R^2 como se introduce en el procedimiento de formación de la sulfoximina se puede eliminar o transformar subsiguientemente en un grupo R^2 diferente. Las sulfoximinas libres ($R^2 = H$) se pueden funcionalizar además mediante diversos métodos generales, incluyendo las siguientes transformaciones específicas:

15 a) Alquilación (véase, por ejemplo: C.R. Johnson, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1922-1923); [para alquilaciones reductoras, véase b) b)].

b) Acilación (véanse, por ejemplo: a) C.P.R. Hackenberger, G. Raabe, C. Bolm, *Chem. Europ. J.* 2004, 10, 2942-2952; b) C. Bolm, C.P.R. Hackenberger, O. Simic, M. Verrucci, D. Müller, F. Bienewald, *Synthesis* 2002, 7, 879-887; c) C. Bolm, G. Moll, J.D. Kahmann, *Chem. Europ. J.* 2001, 7, 1118-1128).

20 c) Arilación (véanse, por ejemplo: a) C. Bolm, J.P. Hildebrand, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5731-5734; b) C. Bolm, J.P. Hildebrand, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 169-175; c) C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Rudolph, *Synthesis* 2000, 7, 911-913; d) Y.C. Gae, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2346-2349).

d) Reacción con isocianatos/isotiocianatos (véanse, por ejemplo: a) V.J. Bauer, W.J. Fanshawe, S.R. Safir, *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3440-3441; b) C.R. Johnson, M. Haake, C.W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 6594-6598; c) S. Allenmark, L. Nielsen, W.H. Pirkle, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 1983, 325-328)

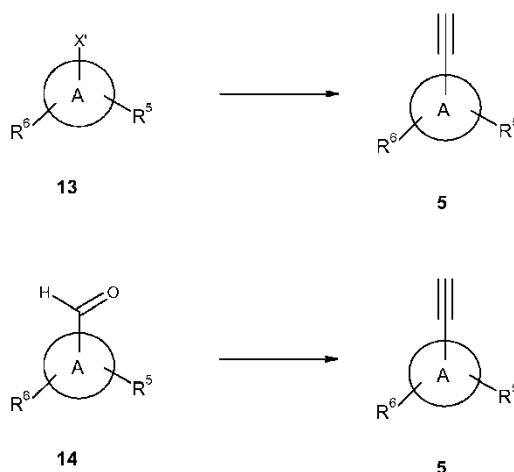
25 e) Reacción con cloruros de sulfonilo (véanse, por ejemplo: a) D.J. Cram, J. Day, D.R. Rayner, D.M von Schrietz, D.J. Duchamp, D.C. Garwood. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7369-7384), b) C.R. Johnson, H.G. Corkins, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4136-4140; c) D. Craig, N.J. Geach, C.J. Pearson, A.M.Z. Slawin, A.J.P. White, D.J. Williams, *Tetrahedron* 1995, 51, 6071-6098).

30 f) Reacción con cloroformiatos o anhídridos (véanse, por ejemplo: a) D.J. Cram, J. Day, D.R. Rayner, D.M von Schrietz, D.J. Duchamp, D.C. Garwood. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7369-7384), b) S.G. Pyne, Z. Dong, B.W. Skelton, A.H. Allan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 6, 751-752; c) C.R. Johnson, H.G. Corkins, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 4136-4140; d) Y.C. Gae, H. Okamura, C. Bolm, *J. Org. Chem.* 2005, 2346-2349).

g) Sililación: (véase, por ejemplo: A.J. Pearson, S.L. Blystone, H. Nar, A.A. Pinkerton, B.A. Roden, J. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 134-144).

35 Para la reducción subsiguiente del grupo nitro aromático en compuestos de fórmula general 12 para dar compuestos de fórmula general 2, existe un intervalo de condiciones de reacción (véase, por ejemplo: R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York, 1989, 411-415). Es particularmente adecuado el uso de cloruro de titanio(III) o hierro como agente reductor. La preparación de compuestos de fórmula general 2 también se describe en U. Lücking, M. Krüger, R. Jautelat, G. Siemeister, documento WO 2005037800, que se incluye aquí
40 como referencia.

En el contexto de los procedimientos generales específicos como se describen en esta invención, puede ser ventajoso proteger intermitentemente una sulfoximina libre [con $R^2 = H$] mediante transformación en una sulfoximina protegida con alcóxicarbonilo [con $R^2 = C(O)OR^c$] y desprotección tras las funcionalizaciones subsiguientes apropiadas. La desprotección de sulfoximinas protegidas con alcóxicarbonilo se puede lograr, por ejemplo, mediante
45 tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, etóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol, a una temperatura de reacción adecuada. Es particularmente adecuada la desprotección de sulfoximinas protegidas con etóxicarbonilo (con $R^2 = C(O)OEt$) mediante tratamiento con etóxido sódico en etanol bajo irradiación de microondas a una temperatura de 100 a 120°C.



Esquema 6. Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula general 5 a partir de haluros de (hetero)arilo de fórmula general 13 o (hetero)arilcarbaldehídos de fórmula general 14, en el que X' = Cl, Br o I y R⁵ y R⁶ son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción de esta invención.

- 5 En el Esquema 6 se ejemplifican dos procedimientos generales para la preparación de alquinos de fórmula general 5. Los haluros de (hetero)arilo de fórmula general 13 se pueden hacer reaccionar con acetilenos apropiadamente monoprottegidos en condiciones de tipo Sonogashira como se describe anteriormente, y se pueden desproteger subsiguientemente para producir compuestos de fórmula general 5. Los acetilenos monoprottegidos particularmente adecuados para este procedimiento son acetileno protegido con TMS y 2-metil-but-3-in-2-ol. La escisión del grupo protector respectivo se puede lograr, por ejemplo, mediante tratamiento con TBAF o K₂CO₃ en el caso del uso de TMS-acetileno, o mediante tratamiento con base en el caso del uso de 2-metil-but-3-in-2-ol. Se debería observar que, como se describe más arriba, los alquinos protegidos con trialquilililo se pueden usar directamente en acoplamientos de tipo Sonogashira empleando, por ejemplo, TBAF como base. Como alternativa, los compuestos de fórmula general 5 son accesibles a partir de sus carbaldehídos respectivos de fórmula general 14 mediante, por ejemplo, (a) homologación de Corey-Fuchs (Tetrahedron Lett. 1972, 14, 3769), (b) reacción con TMS-diazometano (Chem. Comm. 1973, 151), (c) reacción con el reactivo de Gilbert-Seyferth (J. Org. Chem. 1971, 36, 1379; J. Org. Chem. 1996, 61, 2540) o (d) reacción con el diazofosfonoéster de Ohira-Bestmann (Synth. Commun. 1989, 19, 561; Synlett 1996, 521).

En los párrafos siguientes se resumen los procedimientos generales para la síntesis de los intermedios y compuestos ejemplares específicos mencionados más abajo.

Procedimientos generales

Procedimiento general 1 (GP1): Preparación de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina o 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina:

Se suspende 5-bromo- o 5-yodouracilo (1,0 equiv.) en N,N-dimetilanilina, se trata con oxiclورو de fósforo (10,0 equiv.) y se agita durante 90 minutos a 125°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el exceso de oxiclورو de fósforo se elimina a vacío. El residuo se vierte en agua con hielo. Después de 2 horas, los cristales que se han formado se separan por filtración y se lavan con agua. A continuación, los cristales se disuelven en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con disolución saturada de sulfito de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente, opcionalmente se lleva a cabo purificación cromatográfica.

La 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina está comercialmente disponible (por ejemplo: Aldrich, Acros, Frontier). Igualmente, la 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina está comercialmente disponible (Apin).

Procedimiento general 2 (GP2): Acoplamientos de aminas en la posición 4 de 2,4-dicloropirimidinas

Se disuelve 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina o 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1,0 equiv.) en acetonitrilo (62,0 equiv.), y se trata con trietilamina (1,2 equiv.) y con el componente amínico (1,1 equiv.). Después de 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Tras secar sobre sulfato de sodio y eliminar el disolvente, la purificación se efectúa en general mediante cromatografía.

La reacción de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina o 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina con aminas, alcoholes o tioles también se describe en: a) U. Lücking, M. Krüger, R. Jautelat, G. Siemeister, documento WO 2005037800; b) U. Lücking, M. Krueger, R. Jautelat, O. Prien, G. Siemeister, A. Ernst, documento WO 2003076437; c) T. Brumby, R. Jautelat, O. Prien, M. Schäfer, G. Siemeister, U. Lücking, C. Huwe, documento WO 2002096888).

Procedimiento general 3a (GP3a): Introducción de alcoholes en la posición 4 de la pirimidina:

5 Se disuelve 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina o 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1,0 equiv.) en metanol seco (85 equiv.), y se añade gota a gota con agitación a -5 hasta 0°C a una disolución metanólica de etanolato de sodio (1,05 equiv., 0,3 M). La reacción se calienta hasta RT, y se agita durante 18 h. Habitualmente el producto bruto precipita de la disolución, y opcionalmente se puede recrystalizar en, por ejemplo, metanol.

Procedimiento general 3b (GP3b): Introducción de alcoholes en la posición 4 de la pirimidina:

10 Una disolución agitada de 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina o 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1,0 eq.) en acetonitrilo seco (0,4 M) se trata a rt con una suspensión (preferiblemente preparada recientemente) de alcoholato de sodio (1,05 eq.) (a partir del alcohol correspondiente (1,05 eq.) y NaH al 60% en peso (1,05 eq.) en éter dietílico seco (0,11 M)). La mezcla de reacción se agita toda la noche. Después, la mezcla de reacción se vierte en agua, y se extrae con acetato de etilo (5 veces). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica opcionalmente mediante cromatografía ultrarrápida.

Procedimiento general 4 (GP4): Acoplamiento de anilinas a 2-cloropirimidinas

15 La 2-cloropirimidina respectiva (1 eq.) y la anilina respectiva (1,05 eq.) se disuelven en acetonitrilo húmedo (10%) (~0,3 M), se tratan con disolución de HCl 5N/dioxano (~ 0,2 ml por mmol de 2-cloropirimidina), se calientan hasta 50°C, y se agitan a esta temperatura hasta que la TLC indica la conversión completa. Después, la mezcla de reacción se vierte en disolución ac. de NaHCO₃ (con 0,5 g de Na₂SO₃ añadidos por 1 l de disolución de NaHCO₃). La mezcla se extrae con EtOAc o CHCl₃, las capas orgánicas combinadas se secan y se evaporan hasta sequedad. Los productos de acoplamiento analíticamente puros se pueden aislar, por ejemplo, mediante cristalización en acetonitrilo o purificación mediante HPLC preparativa.

Procedimiento general 5 (GP5): Reducción de nitroarenos o nitro-heteroarenos con hierro activado

25 El nitrocompuesto respectivo (1,0 eq.) se añade a una mezcla agitada de hierro en polvo (12 eq.) en 85% de etanol (5 ml por mmol de nitrocompuesto) y ácido clorhídrico concentrado (10 µl por mmol de nitrocompuesto) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se agita a 60°C hasta que todo el material de partida se consume (típicamente después de alrededor de 3 h). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtra, y la torta del filtro se lava repetidamente con etanol caliente. El filtrado se evapora, y el residuo se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en columna para dar la amina deseada.

Procedimiento general 6a (GP6a): Escisión del grupo etoxicarbonilo (Método A)

30 La N-etoxicarbonilsulfoximina respectiva (1 eq.) se disuelve en EtOH (8-16 ml por mmol de sulfoximina), y se trata con 3-4 eq. de disolución de NaOEt (20% en EtOH). La mezcla resultante se agita a reflujo hasta que la TLC indica la conversión completa (habitualmente después de 4-6 horas). La mezcla de reacción se concentra, el residuo se disuelve en DCM y se paraliza con agua. La capa acuosa se extrae con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y se concentran a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida, opcionalmente seguida de trituración o purificación mediante HPLC preparativa, se puede usar para producir el compuesto diana analíticamente puro.

Procedimiento general 6b (GP6b): Escisión del grupo etoxicarbonilo (Método B)

40 La N-etoxicarbonilsulfoximina respectiva (1 eq.) se disuelve en EtOH (8-16 ml por mmol de sulfoximina) y se trata con 3-4 eq. de disolución de NaOEt (20% en EtOH). La mezcla resultante se somete entonces a irradiación de microondas focalizada (Biotage Initiator 2.0) para mantener una temperatura de reacción de 100°C hasta que la reacción está terminada (típicamente entre 15 y 30 minutos). La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se tritura con agua. El sólido precipitado se aísla mediante filtración y se seca a vacío, y opcionalmente, se puede purificar de manera adicional mediante cromatografía en columna ultrarrápida, opcionalmente seguida de trituración o purificación mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto diana analíticamente puro.

Procedimiento general 7 (GP7): Oxidación *in situ* de sulfuro - desplazamiento de amina

45 A una disolución del tioéter pirimidin-4-ílico respectivo (1 eq.) en N-metilpirrolidin-2-ona (0,1 M) se añade ácido metacloroperbenzoico (1,1-1,5 eq.), y la mezcla se agita durante 1-2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade trietilamina (2,5-5,0 eq.) y el nucleófilo respectivo, por ejemplo una amina, y la mezcla se agita a 50-90°C. La reacción se monitoriza mediante TLC y se termina típicamente en 3 a 6 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan, y se concentran a vacío. Los productos brutos se purifican mediante cromatografía en columna ultrarrápida, opcionalmente seguida de recrystalización en un disolvente adecuado, por ejemplo, en éter dietílico.

Procedimiento general 8a (GP8a): Acoplamiento de Sonogashira (Condiciones A)

- 5 Un equivalente del intermedio halopirimidínico, CuI (0,2 eq.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,1 eq.) se pesan en un matraz Schlenk, se disponen bajo una atmósfera de argón, y se disuelven en DMF seca (1 ml por mmol de haluro). El compuesto etinil(hetero)arílico respectivo (1,2 eq.) y trietilamina (5-10 eq.) se añaden secuencialmente, y la mezcla resultante se agita a rt (excepto que se señale de otro modo) hasta que el análisis mediante TLC o LCMS muestra la consumición completa del compuesto de haluro de partida. La mezcla de reacción se reparte entre DCM y agua, la capa acuosa se extrae con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran a vacío. El compuesto diana se aísla mediante cristalización y/o cromatografía en columna ultrarrápida y/o purificación mediante HPLC preparativa.

Procedimiento general 8b (GP8b): Acoplamiento de Sonogashira (Condiciones B)

- 10 Se añade PdCl₂(PPh₃)₂ (5-10% en moles) a una mezcla del haluro respectivo (1 eq.), yoduro de cobre (10-20% en moles), y el alquino respectivo (1-1,5 eq.) en THF dopado con trietilamina (2-10 eq.). La mezcla se calienta hasta reflujo en un matraz tapado durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separa, se filtra, y se concentra a vacío, y se purifica mediante HPLC.

Procedimiento general 8c (GP8c): Acoplamiento de Sonogashira (Condiciones c)

- 15 A una mezcla del haluro respectivo en THF (5 ml por mmol de haluro) se añaden el alquino (típicamente 1,5-2,0 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (5-10% en moles), yoduro de cobre (I) (20% en moles), y una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,0 - 3,5 eq.) en una atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla se deja reaccionar entonces durante 30 min. a 80°C en un horno de microondas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua, y se extrae repetidamente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. La cromatografía en columna o HPLC preparativa producen el compuesto diana puro.

Procedimiento general 8d (GP8d): Acoplamiento de Sonogashira (Condiciones D)

- 25 Un equivalente del haloareno respectivo, CuI (0,05 eq.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,01 eq.) se pesan en un matraz Schlenk, se disponen bajo una atmósfera de argón, y se disuelven en DMF seca (entre 2 y 5 ml por mmol de haluro). Se añaden secuencialmente trimetilsililacetileno (1,05 eq., excepto que se establezca de otro modo) y trietilamina (2 eq.), y la mezcla resultante se agita a rt (excepto que se señale de otro modo) hasta que el análisis mediante TLC o LCMS muestra la consumición completa del compuesto de haluro de partida. La mezcla de reacción se reparte entre DCM y agua, la capa acuosa se extrae con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran a vacío. El compuesto diana se aísla mediante cristalización y/o cromatografía en columna ultrarrápida y/o purificación mediante HPLC preparativa.

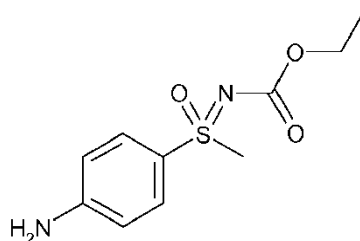
Procedimiento general 9 (GP9): Desililación de (trimetil)sililalquinos

- 35 A una disolución del (trimetilsilil)alquino respectivo en THF (aprox. 10 ml de por g de alquino) se añade una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,65 eq.), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción está terminada (típicamente después de aprox. 3 h). El producto se aísla mediante dilución con agua, extracción con, por ejemplo, diclorometano, y cromatografía en columna (si se requiere).

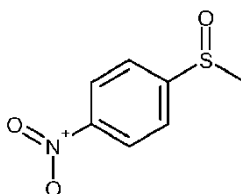
Preparación de las sulfoximino-anilinas

Intermedio 1

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



- 40 Etapa a) Preparación de (RS)-1-(metilsulfinil)-4-nitrobenzeno

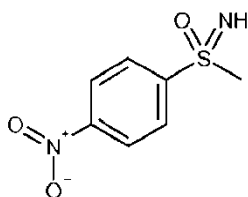


Una suspensión de 25,0 g (147,8 mmoles) de 1-metilsulfanil-4-nitro-benceno y 0,69 g (4,2 mmoles) de cloruro de hierro (III) (anhidro) en 120 ml de acetonitrilo se trata con 36,0 g (158,1 mmoles) de ácido peryódico y se agita a temperatura ambiente. Al comienzo del desprendimiento de calor, la mezcla se enfría temporalmente con un baño de hielo, de manera que la temperatura no sube por encima de 30°C. Después de que el desprendimiento del calor ha disminuido, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otros 10 min. La mezcla se vierte en una disolución de 150 g de tiosulfato de sodio en 1000 ml de agua con hielo, y después se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. El residuo restante se recrystaliza en tolueno. Se obtienen 23,6 g (128,0 mmoles, que corresponden a 86% de teor.) del producto.

10 ¹H-RMN (DMSO): 8,41 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

ES: 186 (ES).

Etapla b) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida

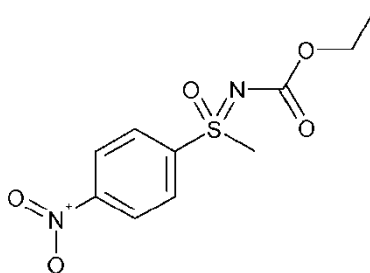


15 23,65 g (127,7 mmoles) de (RS)-1-(metilsulfenil)-4-nitrobenceno en 130 ml de cloroformo se tratan con 9,32 g (143,4 mmoles) de azida sódica. La mezcla se trata lentamente con 32,4 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0°C, y después se calienta lentamente hasta 45°C. Después de 16 h, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se trata con agua con hielo, y se extrae con cloroformo. Esta fase orgánica se desecha. La fase acuosa se basicifica con disolución 2N de NaOH, y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución saturada de NaCl, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se obtienen 17,17 g (88,4 mmoles, que corresponden a 63% de teor.) del producto.

20 ¹ H-RMN (DMSO): 8,43 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,18 (s, 3H).

ES: 201 (ES).

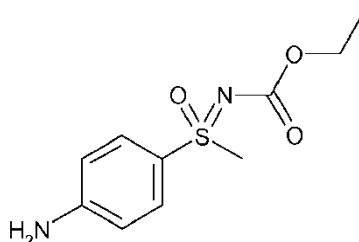
Etapla c) Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-(4-nitrofenil)-sulfoximida



25 8,50 g (4,5 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida en 400 ml de piridina se tratan gota a gota a temperatura ambiente con 18,8 ml (197,2 mmoles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se vierte en disolución diluida de NaCl. Ésta se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo restante se purifica cromatográficamente (hexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 8,94 g (32,8 mmoles, que corresponden a 77% de teor.) del producto.

30 ¹H-RMN (DMSO-D6): 8,49 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,10 (tr, 3H).

Etapla d) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfoximida

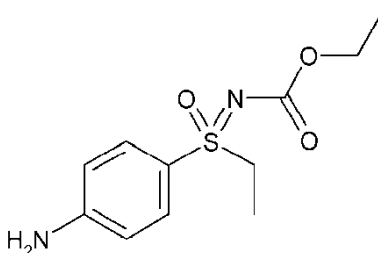


- 5 Una disolución de 8,70 g (32,0 mmoles) de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metil-*S*-(4-nitro-fenil)sulfoximida en 650 ml de THF se trata lentamente a temperatura ambiente con 435 ml de una disolución de Ti(III)Cl_3 al 10% en aproximadamente 10% de ácido clorhídrico (Aldrich). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se enfría hasta 0°C. Se añaden gota a gota 450 ml de una disolución de NaOH al 32%. Durante esto, la mezcla de reacción se diluye periódicamente mediante adición de agua y acetato de etilo. Se trata con 500 ml de acetato de etilo, y la fase orgánica se separa. La fase acuosa blanda se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con disolución diluida de NaCl, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se obtienen 8,05 g (aprox. 32,0 mmoles) del producto, que se usa sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 7,52 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 6,17 (s, 2H), 3,91 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,12 (tr, 3H).

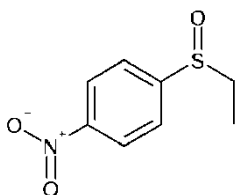
10 Intermedio 2

Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-etilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-1-(etilsulfinil)-4-nitrobenzono

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa a

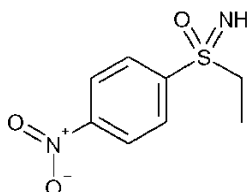


15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO): 8,39 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,06 (tr, 3H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*S*-etilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa b

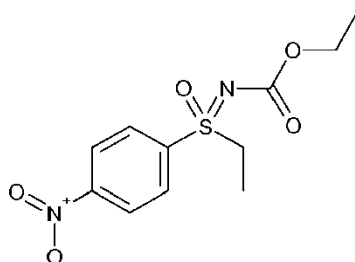


20

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 8,42 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,23 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

Etapa c) Preparación de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-etil-*S*-(4-nitrofenil)-sulfoximida

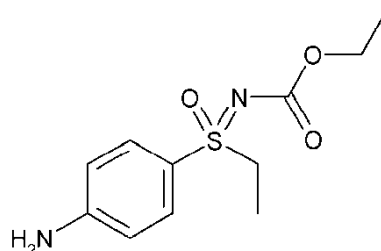
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa c



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 8,48 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 1,12 (m, 6H).

Etapa d) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-etil-sulfoximida

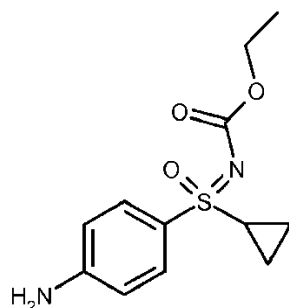
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d



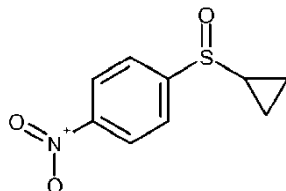
¹H-RMN (DMSO-D6): 7,47 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,42 (c, 2H), 1,10 (m, 6H).

5 Intermedio 3

Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-ciclopropil-sulfoximida

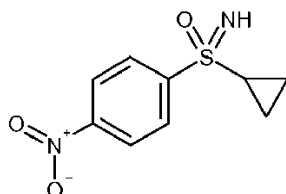


Etapa a) Preparación de *(RS)*-1-(ciclopropilsulfinil)-4-nitrobencono



10 Este compuesto se preparó como se describe en el documento WO 2005/37800, en la página 103.

Etapa b) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*S*-ciclopropil-sulfoximida

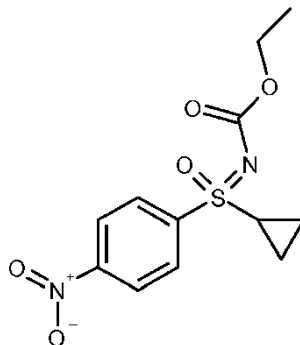


6,6 g (31,24 mmoles) de *(RS)*-1-(ciclopropilsulfinil)-4-nitrobencono, 7,77 g de trifluoroacetamida (68,74 mmoles),
 16,6 g (51,55 mmoles) de diacetato de yodobenceno y 5,54 g (137,5 mmoles) de óxido de magnesio se colocan en
 15 350 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 5 minutos, se trata con 0,69 g (1,56 mmoles) de dímero de
 acetato de rodio (II), y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La suspensión se diluye con 235 ml de
 metanol, se trata con 23,75 g de carbonato de potasio, y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A
 continuación, la mezcla se trata con 400 ml de agua, y la fase orgánica se separa y se filtra en la bomba a través de
 Celite®. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con
 20 disolución semisaturada de cloruro de sodio, y se agitan con 100 ml de ácido clorhídrico 2N durante 30 minutos. La
 fase acuosa se ajusta a pH 9 con disolución concentrada de hidróxido de sodio, con enfriamiento con hielo. El
 producto cristalizado se seca por aspiración, se lava con agua, y se seca. Se obtienen 4,7 g (66,5% de teor.) del
 producto.

¹H-RMN (DMSO-D6): 8,41 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,15 (m, 1 H), 0,98 (m, 3H)

25 Etapa c) Preparación de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-ciclopropil-*S*-(4-nitrofenil)-sulfoximida

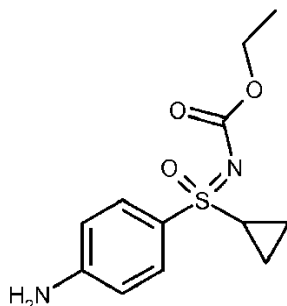
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa c



¹H - RMN (DMSO-D6): 8,46 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 1,40 (m, 1 H), 1,28 (m, 1 H), 1,07 (m, 5H).

5 Etapa d) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-ciclo-propilsulfoximida

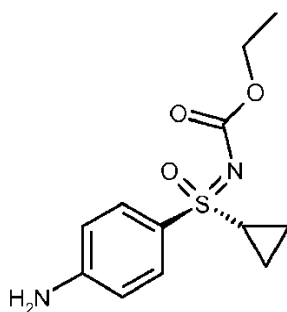
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d



¹H-RMN (DMSO-D6): 7,45 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 2,86 (m, 1 H), 1,19 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,08 (t, 3H), 0,93 (m, 2H).

10 Intermedio 4

Preparación de (R)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-ciclopropil-sulfoximida



Los compuestos enantioméricamente puros, Intermedio 4 y 5, se obtienen mediante HPLC quiral preparativa a partir del Intermedio 3 racémico:

Analítica:	
Columna:	Chiralpak AD-H 5 μ 150x4,6 mm
Disolvente:	hexano/etanol 80:20
Tampón:	-
Gradiente:	isocrático
Caudal:	1,0 ml/min

ES 2 554 160 T3

Disolución: 1 mg/ml EtOH
 Inyección: 20 µl
 Detección: PDA 254 nm

Pico	Tiempo de retención	Área	Comentario
1	7,31	49,96%	Intermedio 5
2	10,26	50,04%	Intermedio 4

Preparativa:

Columna: Chiralpak AD 20µ 250x60 mm
 Disolvente: hexano/etanol 80:20
 Tampón: -
 Gradiente: isocrático
 Caudal: 80 ml/min
 Disolución: 9200 mg/90 ml EtOH
 Inyección: 15x6000 µl => 1 x ~610 mg,
 Reinyección: 30x ~200mg/ml; 16X ~200mg/ml; 8x ~200mg/ml; 4x ~200mg/ml
 Detección: UV 254 nm

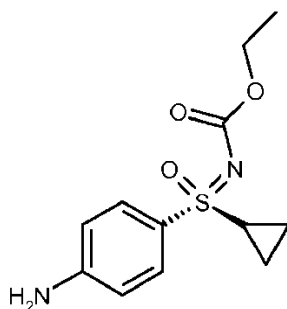
5 La asignación de la estereoquímica absoluta se basa en el análisis estructural mediante rayos X. El enantiómero que eluye en segundo lugar posee la configuración R en el átomo de azufre.

¹H-RMN (DMSO-D6): idéntica con el Intermedio 3

Intermedio 5

Preparación de (S)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-ciclopropil-sulfoximida

Preparación mediante separación de racemato como se describe para el Intermedio 4

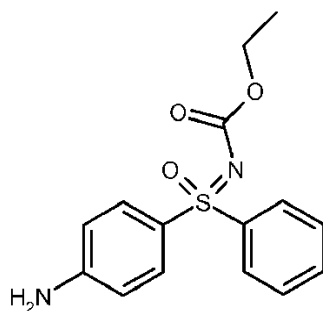


10

¹H-RMN (DMSO-D6): idéntica con el Intermedio 3

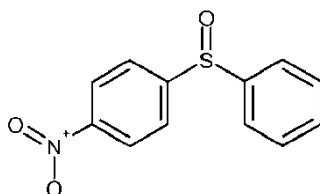
Intermedio 6

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-fenilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-1-(fenilsulfinil)-4-nitrobenzenceno

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa a a partir de sulfuro de (4-nitrofenil)-fenilo comercialmente disponible.

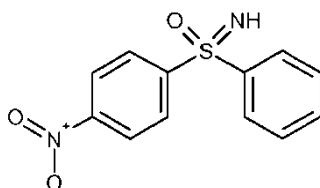


5

¹H-RMN (DMSO-D6): 8,35 (dm, 2H), 8,01 (dm, 2H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 3H).

Etapa b) *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-S-fenilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1, etapa b

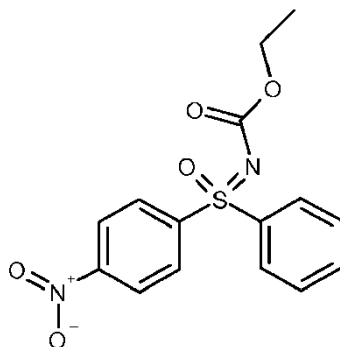


10

¹H-RMN (DMSO-D6): 8,35 (dd, 2H), 8,20 (dd, 2H), 8,01 (dm, 2H), 7,68-7,56 (m, 3H).

Etapa c) Preparación de *(RS)*-N-(etoxicarbonil)-S-fenil-S-(4-nitrofenil) sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa c

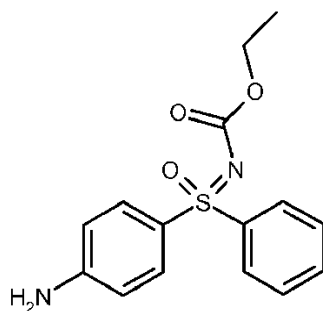


MS (ES⁺): 335 (M+1, 75%), 289 (100%), 263 (25%)

15

Etapa d) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-fenil-sulfoximida

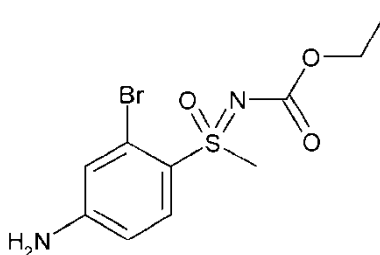
Preparación de forma análoga al Intermedio 1, etapa d



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6): 7,83 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 5H), 6,63 (dm, 2H), 3,91 (qm, 2H), 1,07 (tm, 3H).

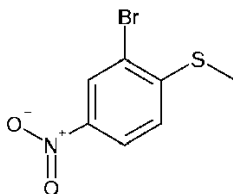
Intermedio 7

Preparación de *(RS)*-S-(4-amino-2-bromofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfoximida



5

Etapa a) Preparación de 2-bromo-1-metilsulfanil-4-nitro-benceno

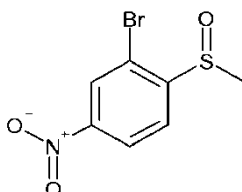


Una disolución de 25,7 g (120 mmoles) de 2-bromo-1-fluoro-4-nitro-benceno en 154 ml de DMF se trata con 10,6 g (150 mmoles) de tiometilato de sodio y se agita durante 5 horas a 60°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se trata de nuevo con 1,0 g de tiometilato de sodio, y se agita durante otras 6 horas a 60°C. Tras enfriar, la mezcla se vierte en agua con hielo, y se extrae con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. El residuo obtenido se purifica cromatográficamente (hexano/acetato de etilo 2:1). Se obtienen 20,4 g (82 mmoles, que corresponden a 70% de teor.) del producto.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6): 8,35 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Etapa b) Preparación de 2-bromo-1-metanosulfinil-4-nitro-benceno

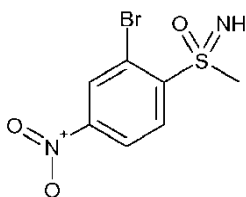
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa a



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6): 8,52 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Etapa c) Preparación de *(RS)*-S-(2-bromo-4-nitrofenil)-S-etilsulfoximida

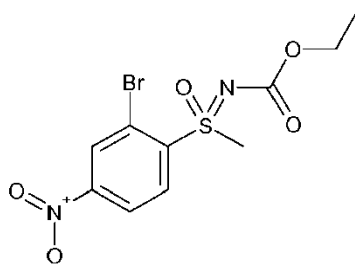
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa b



¹H-RMN (DMSO-D6): 8,52 (m, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 8,32 (m, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 3,28 (s, 3H).

Etapa d) Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-etil-S-(2-bromo-4-nitrofenil)-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa c

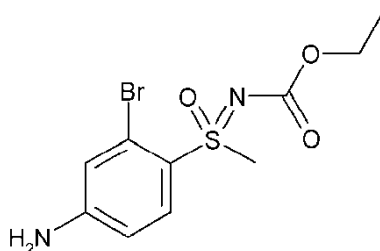


5

¹H-RMN (DMSO-D6): 8,61 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,02 (tr, 3H).

Etapa e) Preparación de (RS)-S-(4-amino-2-bromofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-etilsulfoximida

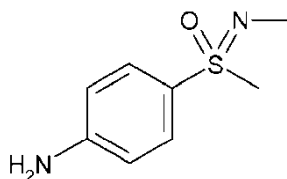
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d



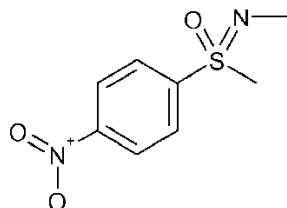
10 ¹H-RMN (DMSO-D6): 7,69 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,06 (tr, 3H).

Intermedio 8

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N,S-dimetilsulfoximida



Etapa a) Preparación de (RS)-N,S-dimetil-S-(4-nitrofenil)sulfoximida



15

500 mg (2,5 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida en 4 ml de formaldehído (acuoso, 37%) y 20 ml de ácido fórmico (98-100%) se agitan en el matraz abierto, a 100°C. Después de 22 horas, el disolvente se evapora, la mezcla se trata de nuevo con 4 ml de formaldehído (acuoso, 37%) y con 20 ml de ácido fórmico (98-100%), y se agita durante otras 22 horas a 100°C. Los residuos del disolvente se eliminan en el evaporador giratorio. El residuo restante se disuelve con HCl 2N, y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se basicifica con NaHCO₃ y se extrae

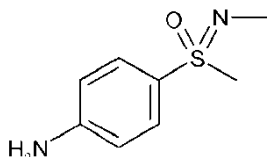
20

con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se obtienen 448 mg (2,1 mmoles, que corresponden a 85% de teor.) del producto.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 8,43 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N,S-dimetilsulfoximida

5 Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d

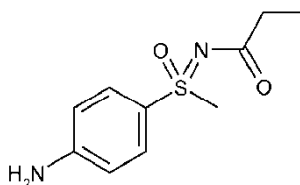


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 7,48 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

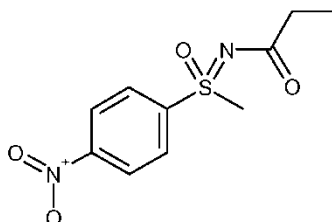
Intermedio 9

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-propionil-S-metilsulfoximida

10



Etapa a) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-propionil-S-metilsulfoximida



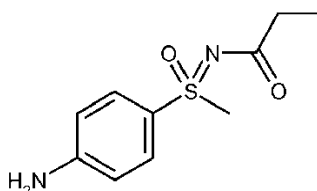
15

400 mg (2 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida (Intermedio 1 - etapa b) se disuelven en 15 ml de diclorometano, se enfrían en el baño de hielo, y se tratan con 0,36 ml de trietilamina. Se añaden 185 mg (2 mmoles) de cloruro de propionilo, gota a gota, con enfriamiento con hielo. La mezcla se agita durante 30 minutos en el baño de hielo, y durante 15 horas a temperatura ambiente. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 489 mg (96%) del producto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 0,95 (t, 3H), 2,28 (c, 2H), 3,51 (s, 3H), 8,20 (d, 2H), 8,46 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-propionil-S-metilsulfoximida

20



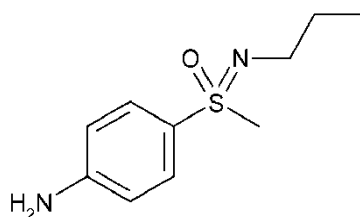
25

Se disuelven 106 mg (0,41 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-propionil-S-metilsulfoximida en 10 ml de etanol, y se tratan con 20 mg de paladio sobre carbón activado (10% Pd). La mezcla se agita en hidrógeno a presión normal durante 45 minutos a 23°C. El catalizador se separa por filtración, y la disolución se concentra. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 72 mg (77%) del producto deseado.

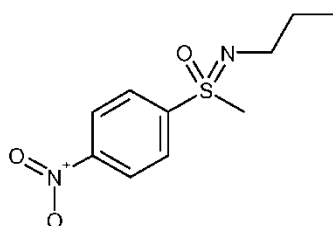
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 0,99 (t, 3H), 2,25 (c, 2H), 3,35 (s, 3H), 6,17 (s, 2H), 6,69 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Intermedio 10

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-propil-S-metilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-propil-S-metilsulfoximida

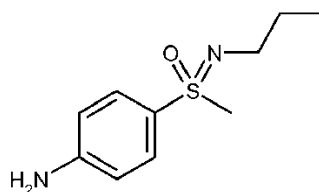


5 Se disuelven 351 mg (1,37 mmoles) de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-propionil-S-metilsulfoximida (Intermedio 9 - etapa a) en 15 ml de diclorometano, y se tratan gota a gota con complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, Aldrich), con enfriamiento con hielo. La mezcla se agita durante 3 horas a 0 C. A continuación se trata cuidadosamente con aprox. 10 ml de agua/metanol (1:1), se agita durante 30 minutos, y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 146 mg (44%) del producto deseado.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): δ 0,82 (t, 3H), 1,41 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 5,94 (m, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H)

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-propil-S-metilsulfoximida

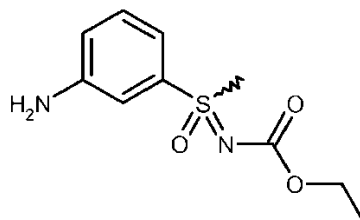
Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d



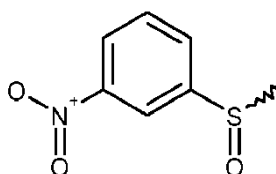
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 0,82 (t, 3H), 1,41 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 5,94 (m, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H).

Intermedio 11

Preparación de *(RS)*-S-(3-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida



20 Etapa a) Preparación de 1-metanosulfinil-3-nitro-benceno

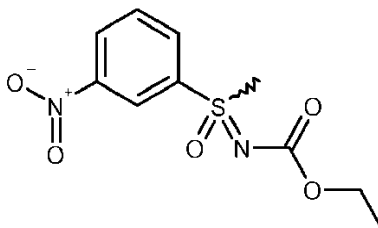


Una disolución de 3-nitrotioanisol (96 g, 568 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a una disolución enfriada de cloruro de sulfurilo (96 g, 711 mmoles) en DCM (600 ml) a -60°C . La mezcla se agitó durante 4 h a -

20°C, después se enfrió hasta -60°C, y se añadieron cuidadosamente 350 ml de EtOH. La reacción se dejó calentar entonces hasta rt; posteriormente, la mayoría del disolvente se evaporó, el residuo se vertió en NaHCO₃ sat. ac., y el producto sólido se separó por filtración, y se lavó cuidadosamente con hexano en el filtro, y después se secó al aire para dar el sulfóxido deseado (95 g, 90% de rendimiento).

5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,51 (s, 1 H); 8,38 (d, 1 H); 8,03 (d, 1 H); 7,78 (t, 1 H); 2,62 (s, 3 H).

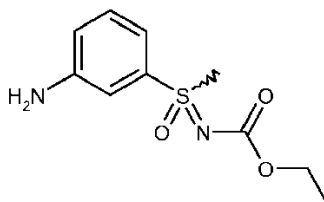
Etapas b) Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-(3-nitrofenil)-sulfoximida



10 En un matraz de tres bocas, de 1000 ml, equipado con un condensador de reflujo, un embudo de goteo y un agitador mecánico, una mezcla de 1-metanosulfinil-3-nitro-benceno (95 g, 513 mmoles), azida sódica (36 g, 553 mmoles) y DCM (600 ml) se enfrió hasta 0°C. Posteriormente, se añadió lentamente H₂SO₄ conc. (130 ml). La mezcla se calentó entonces cuidadosamente hasta 45°C, y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo, y después se basificó hasta pH 11 mediante NaOH. La capa de DCM se separó, y la disolución acuosa se extrajo tres veces más con DCM. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La TLC indica ~30% de sulfóxido sin reaccionar. El análisis mediante
15 LCMS muestra ~50% de conversión en el producto diana. La mezcla de producto bruto (peso bruto ~90 g) se disolvió en 300 ml de seco piridina y se trató con cloroformiato de etilo (25 ml, 261 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 10 min., la TLC indicó la terminación de la reacción. La mezcla se vertió en 1000 ml de agua, se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso hasta pH 3, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio,
20 y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, seguido de cristalización en acetato de etilo y lavado con hexano, para dar el producto deseado (72 g, 52% de rendimiento global) y sulfóxido sin reaccionar (23 g).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,84 (s, 1 H); 8,56 (d, 1 H); 8,34 (d, 1 H); 7,85 (t, 1 H); 4,02 - 4,18 (m, 2 H); 3,36 (s, 3 H); 1,24 (t, 3 H).

Etapas c) Preparación de (RS)-S-(3-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfoximida



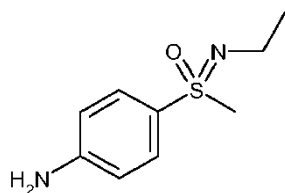
25 La (RS)-S-(3-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida se preparó a partir de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-S-(3-nitrofenil)-sulfoximida (4,8 g, 17,6 mmoles, 1,0 equiv.) para dar 4,2 g de la amina deseada (98% de rendimiento) según el siguiente procedimiento: el nitrocompuesto respectivo (1,0 eq.) se añade a una mezcla agitada de hierro en polvo (12 eq.) en 85% etanol (5 ml por mmol de nitrocompuesto) y ácido clorhídrico concentrado (10 µl por mmol de nitrocompuesto) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se agitó a 60°C hasta que se consumió todo el material de partida (típicamente después de alrededor de 3 h). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó repetidamente con etanol caliente. El filtrado se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna para dar la amina deseada.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,24 (t, 1 H); 7,03 - 7,08 (m, 1 H); 6,95 (d, 1 H); 6,81 (dd, 1H); 5,60 - 5,80 (m, 2 H); 3,80 - 3,96 (m, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 1,06 (t, 3 H).

Intermedio 12

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 10

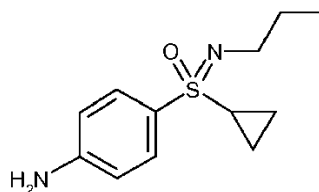


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): 1,02 (t, 3H), 2,70 (c, 1 H), 2,78 (c, 1 H), 2,95 (s, 3H), 5,94 (m, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H).

Intermedio 13

5 Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(n-propil)-S-ciclopropilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 10

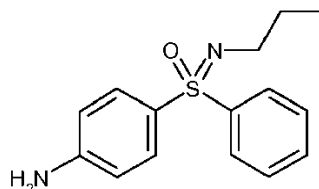


¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): 0,75 (m, 2H), 0,83 (t, 3H), 0,94 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,38 (d, 2H).

10 Intermedio 14

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(propil)-S-fenilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 10

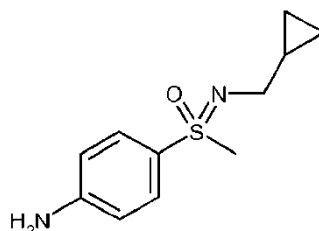


15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): δ 0,8 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,80 (m, 2H).

Intermedio 15

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(ciclopropilmetil)-S-metil-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 10

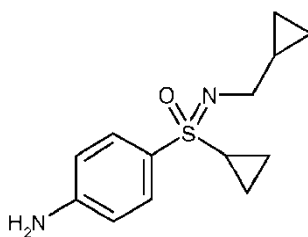


20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): 0,04 (m, 2H), 0,32 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H).

Intermedio 16

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(ciclopropilmetil)-S-ciclopropil-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 10

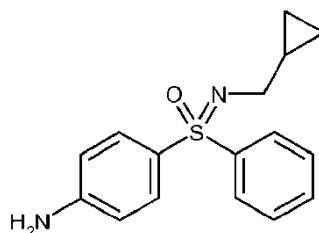


Intermedio 17

Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(ciclopropilmetil)-S-fenil-sulfoximida

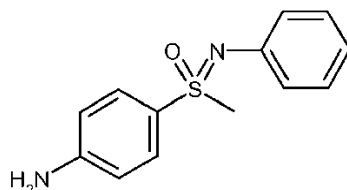
Preparación de forma análoga al Intermedio 10

5



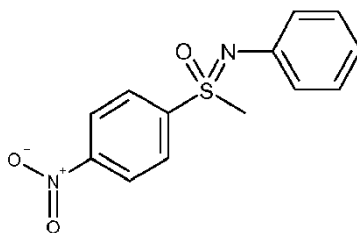
Intermedio 18

Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(fenil)-S-metilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-(fenil)-S-metilsulfoximida

10



15

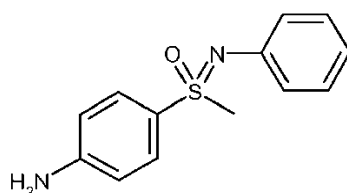
Se colocan 37 mg de rac-BINAP y 23 mg de bis-(dibencilidenacetona)-paladio(0) en un matraz de dos bocas con tapón, inundado con argón. Se añaden 10 ml de tolueno, 0,1 ml de bromo-benceno, 200 mg de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida y 365 mg carbonato de cesio. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 horas. La disolución de la reacción marrón oscura se filtra en la bomba sobre Celite, se lava con metil-*terc.*-butil éter, y el filtrado se concentra hasta sequedad. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 230 mg (83%) del producto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- D_6): 3,50 (s, 3H), 6,84 (m, 3H), 7,09 (t, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,41 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(fenil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d

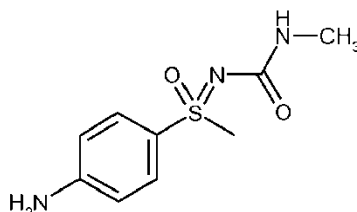
20



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 3,20 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,50 (d, 2H).

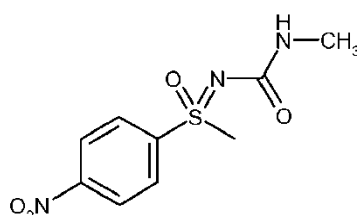
Intermedio 19

Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(metilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida



5

Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(metilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida

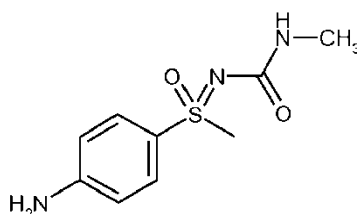


300 mg (1,5 mmoles) de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*S*-metilsulfoximida en 8 ml de tolueno y 4 ml de éter de petróleo 60/80 se tratan con 0,097 ml (1,65 mmoles) de isocianato de metilo. La mezcla se agita en un tubo de presión a 104°C durante 5 horas, y a temperatura ambiente durante 14 horas. La suspensión se filtra para dar 302 mg (que corresponden a 78% de teor.) del producto.

10

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 2,46 (d, 3H), 3,43 (s, 3H), 6,97 (c, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,45 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(metilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida



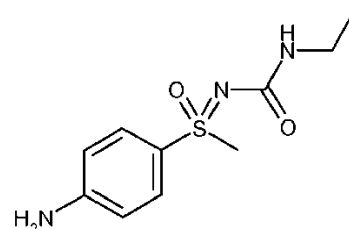
302 mg (1,17 mmoles) de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(metilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida en 20 ml de metanol se hidrogenan sobre 60 mg de paladio (10% sobre carbón, humedecido con agua 50%) durante 4 horas a 26°C y 30 bares. El catalizador se filtra, y el disolvente se evapora para dar 271 mg (que corresponden a 100% de teor.) del producto.

15

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 2,50 (3H), 3,26 (s, 3H), 6,08 (s a, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,52 (d, 2H).

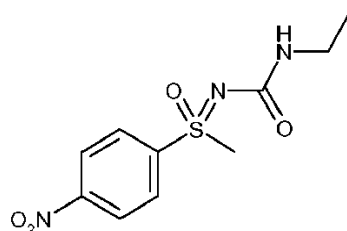
20 Intermedio 20

Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(etilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(etilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a

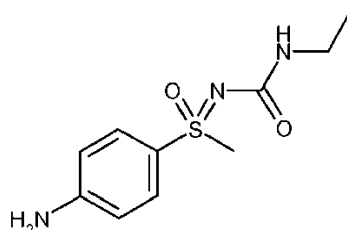


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 0,94 (t, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,43 (s, 3H), 7,08 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,45 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etilcarbamoil)-S-metil-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b

5

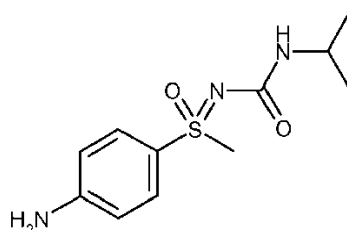


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 0:97 (t, 3H), 2,95 (c, 2H), 3,26 (s, 3H), 6,08 (s a, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,52 (d, 2H).

Intermedio 21

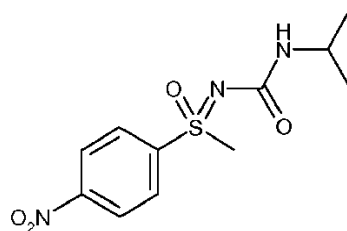
Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metil-sulfoximida

10



Etapa a) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

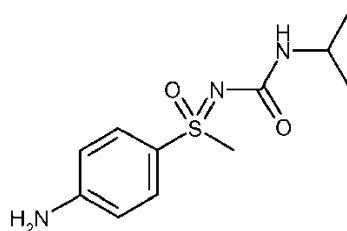
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 0,99 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 6,98 (m, 1 H), 8,17 (d, 2H), 8,46 (d, 2H).

15 Etapa b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

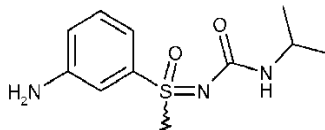
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 1,01 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 6,07 (s a, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,66 (d, 1 H), 7,53 (d, 2H).

Intermedio 21.1

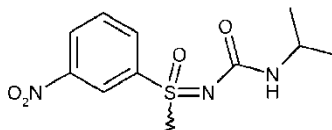
Preparación de *(RS)*-*S*-(3-aminofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida



5

Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(3-nitrofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



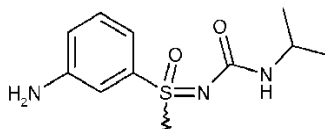
8,24 g (41,2 mmoles) de *(RS)*-*S*-(3-nitrofenil)-*S*-metilsulfoximida en 370 ml de tolueno se trataron con 13,6 ml (138,3 mmoles) de isocianato de isopropilo. La mezcla se agitó en argón a 104°C durante 5 horas, y a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadieron 4,5 ml (46 mmoles) de isocianato de isopropilo, y la mezcla se agitó en argón a 104°C durante 6 horas, y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 4,5 ml (46 mmoles) de isocianato de isopropilo, y la mezcla se agitó en argón a 104°C durante 7 horas, y a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se enfrió con hielo durante 40 minutos. La suspensión se filtró para dar 9,2 g (78% de rendimiento) del producto.

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 8,63 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,96 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 1,00 (m, 6 H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-*S*-(3-aminofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida



18,61 g de hierro en polvo en 198 ml de etanol y 1,93 ml de ácido clorhídrico conc. se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 7,8 g (27,34 mmoles) de *(RS)*-*S*-(3-nitrofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida en 20 ml de metanol. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, y se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El residuo se lavó con etanol caliente. Los filtrados combinados se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano:diclorometano/etanol 1:1) para dar 4,53 g (65% de rendimiento) del compuesto del título.

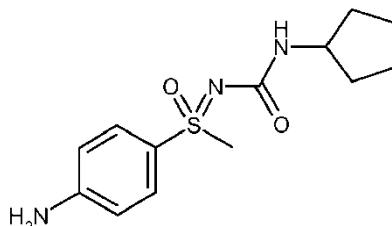
20

25

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 7,23 (t, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 5,65 (s a, 2 H), 3,60 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 1,00 (m, 6 H).

Intermedio 22

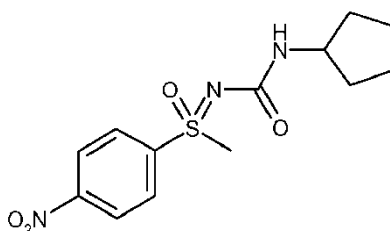
Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(ciclopentilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida



30

Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(ciclopentilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

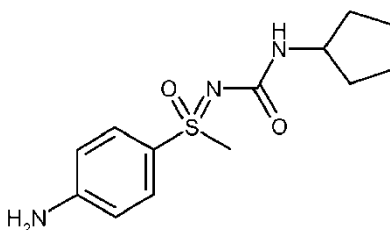
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): δ 1,38 (m, 4H), 1,64 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 7,11 (m, 1 H), 8,17 (d, 2H), 8,45 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-*N*-(ciclopentilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

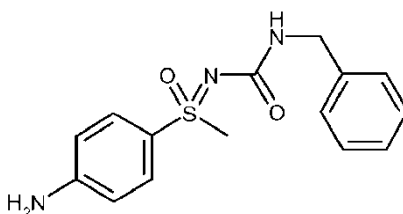
5 Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 1,34 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,79 (c, 1H), 6,07 (s a, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,52 (d, 2H).

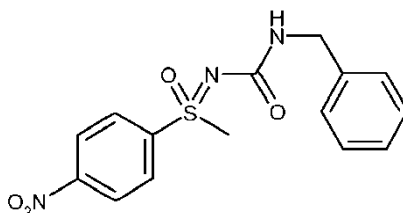
Intermedio 23

10 Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-*N*-(bencilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-*N*-(bencilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

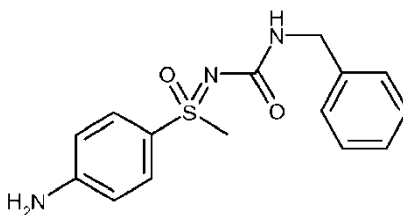
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,46 (s, 3H), 4,10 (d, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,66 (t, 1 H), 8,19 (d, 2H), 8,46 (d,2H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-*N*-(bencilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

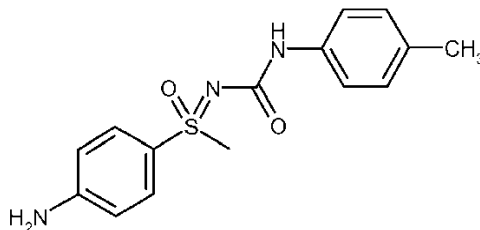
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6): 3,28 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,65 (d, 2H), 7,20 (t, 1 H), 7,23 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,37 (t, 1 H), 7,54 (d, 2H).

Intermedio 24

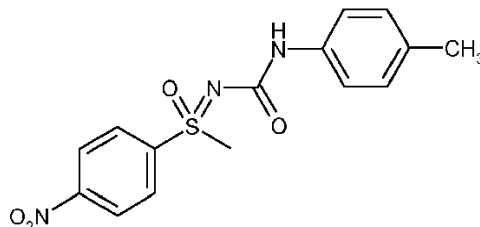
Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(p-tolilcarbamoil)-S-metilsulfoximida



5

Etapa a) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-(p-tolilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a

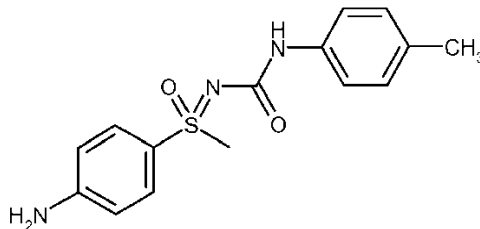


10

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6): 2,19 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 6,99 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,42 (s a, 1H).

Etapa b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(p-tolilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b

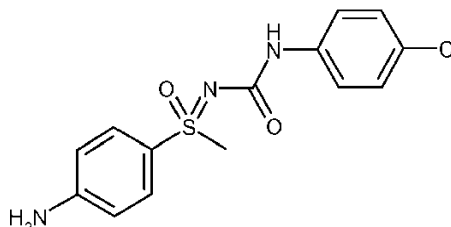


15

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6): 2,20 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 6,14 (s a, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,14 (s a, 1H).

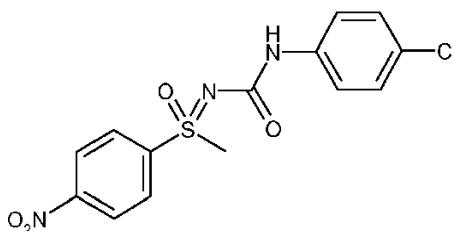
Intermedio 25

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(4-cloro-fenilcarbamoil)-S-metil-sulfoximida



Etapa a) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-(4-cloro-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

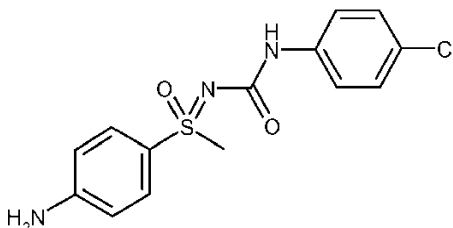
20 Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,57 (s, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,68 (s, 1H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(4-cloro-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b

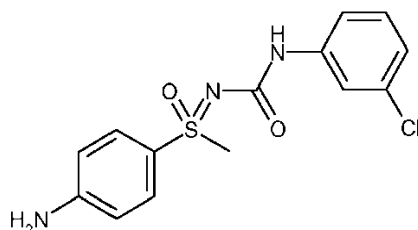


5

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,37 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,40 (s, 1H).

Intermedio 26

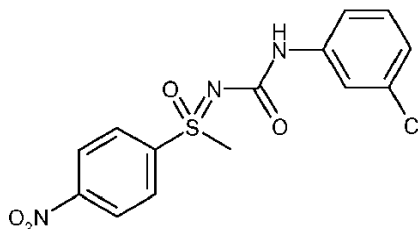
Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(3-cloro-fenilcarbamoil)-S-metil-sulfoximida



10

Etapa a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-(3-cloro-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a

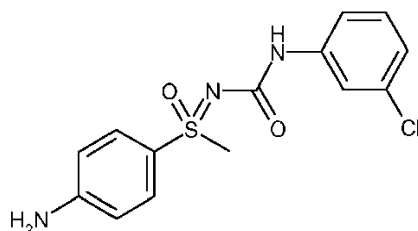


15

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,58 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(3-cloro-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

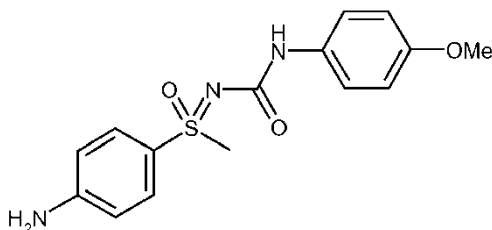
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): δ 3,38 (s, 3H), 6,15 (s a, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 9,47 (s a, 1H).

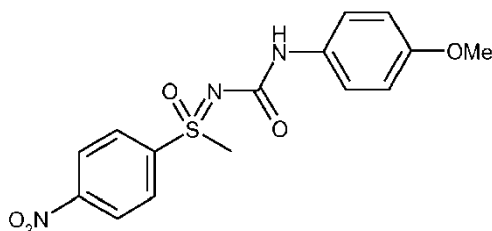
Intermedio 27

- 5 Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida



Etap a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

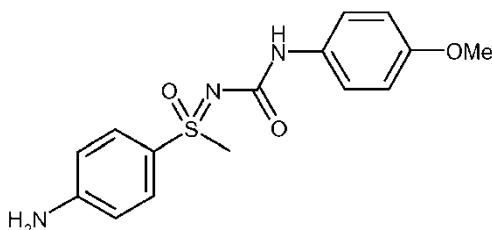
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,54 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,77 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,36 (s a, 1H).

Etap a) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(4-metoxi-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

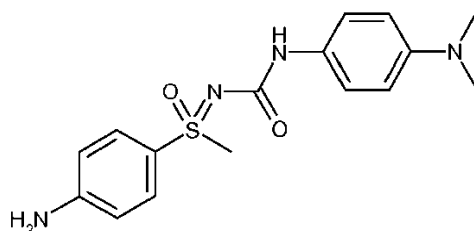
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



- 15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): δ 3,35 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,13 (s a, 2H), 6,67 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,08 (s a, 1H).

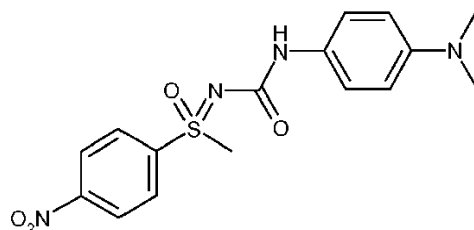
Intermedio 28

Preparación *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(4-dimetilamino-fenilcarbamoil)-S-metilsulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(4-dimetilamino-fenilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

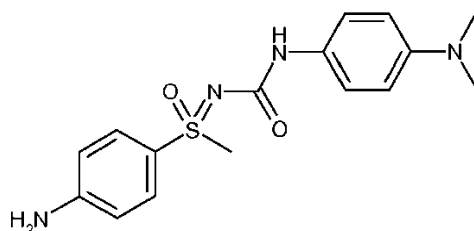
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a



- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 2,79 (s, 6H), 3,52 (s, 3H), 6,61 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,19 (s a, 1H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(4-dimetilamino-fenilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

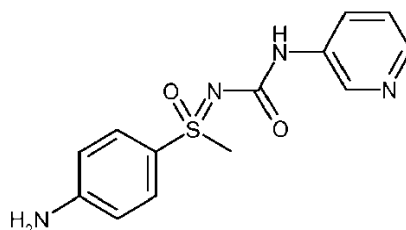
Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b



- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 2,79 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 6,13 (s a, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,92 (s a, 1H).

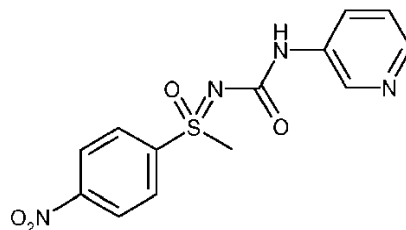
Intermedio 29

Preparación de *(RS)*-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(piridin-3-ilcarbamoil)-*S*-metil-sulfoximida



- 15 Etapa a) Preparación de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(piridin-3-ilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa a

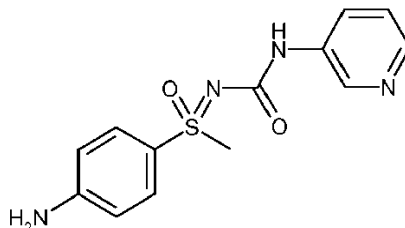


¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6): 3,59 (s, 3H), 7,22 (dd, 1 H), 7,88 (dm, 1 H), 8,12 (dd, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 8,61 (d, 1H), 9,73 (s a, 1H).

Etapla b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(piridin-3-ilcarbamoil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 19 - etapa b

5

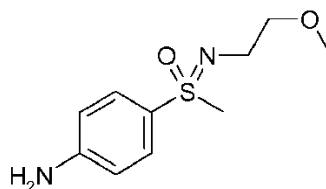


¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D6): 3,39 (s, 3H), 6,17 (s a, 2H), 6,68 (d, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,94 (dm, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,47 (s a, 1H).

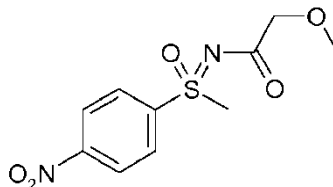
Intermedio 30

Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(2-metoxi-etil)-S-metil-sulfoximida

10



Etapla a) Preparación de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-(2-metoxi-acetil)-S-metilsulfoximida



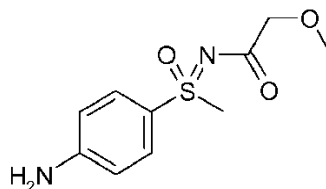
15

Se disuelven 100 mg (0,5 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida (Ejemplo 1b) en 3,33 ml de diclorometano, se enfrían en el baño de hielo y se tratan con 0,1 ml (0,75 mmoles) de trietilamina. Se añaden gota a gota 0,068 ml (0,75 mmoles) de cloruro de 2-metoxi-acetilo, con enfriamiento con hielo. La mezcla se agita durante 30 minutos en el baño de hielo, y durante 15 horas a temperatura ambiente. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 107 mg (79%) del producto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): 3,26 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,48 (d, 2H).

Etapla b) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(2-metoxi-acetil)-S-metil-sulfoximida

20

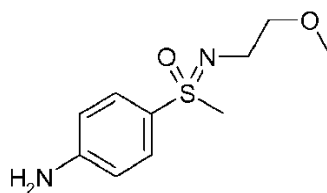


25

Se disuelven 107 mg (0,39 mmoles) de (RS)-S-(4-nitrofenil)-N-(2-metoxi-acetil)-S-metilsulfoximida en 13,6 ml de etanol, y se tratan con 40 mg de paladio sobre carbón activado (10% Pd). La mezcla se agita en hidrógeno a presión normal durante 60 minutos a 24 C. El catalizador se separa por filtración, y la disolución se concentra. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 50 mg (53%) del producto deseado.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-D6): 3,27 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,19 (m, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

Etapla c) Preparación de (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(2-metoxi-etil)-S-metilsulfoximida

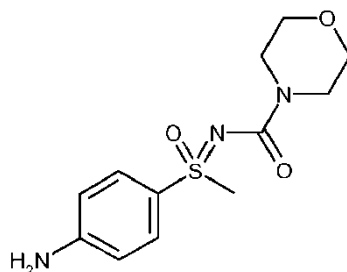


- 5 Se disuelven 493 mg (2,03 mmoles) de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(2-metoxi-acetil)-S-metilsulfoximida en 67,8 ml de tetrahidrofurano, se enfrían en el baño de hielo, y se tratan gota a gota con 6,13 ml (6,13 mmoles) de complejo de borano tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 90 minutos, y se paraliza con una gota de metanol y una gota de agua. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 383 mg (82%) del producto deseado.

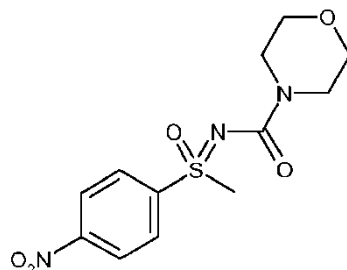
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 2,80 (c, 1 H), 2,87 (c, 1 H), 2,96 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 5,96 (s a, 2H), 6,65 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

Intermedio 31

- 10 Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(morfolin-4-carbonil)-S-metil-sulfoximida



Etapa a) Preparación de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-N-(morfolin-4-carbonil)-S-metilsulfoximida

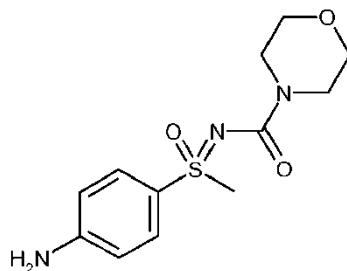


- 15 100 mg (0,5 mmoles) de *(RS)*-S-(4-nitrofenil)-S-metilsulfoximida en 4 ml de dimetilformamida se tratan a temperatura ambiente con 23,97 mg de hidruro de sodio (55%, 0,55 mmoles). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y durante 30 minutos a 50 C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 0,063 ml (0,55 mmoles) de cloruro de 4-morfolinocarbonilo. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, y durante 2 horas a 50 C, y finalmente se paraliza con metanol. Tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo)), se obtienen 87 mg (0,28 mmoles, que corresponden a 56% de teor.) del producto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 3,13 (t, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,55 (t, 4H), 8,19 (d, 2H), 8,46 (d, 2H).

Etapa b) Preparación de *(RS)*-S-(4-aminofenil)-N-(morfolin-4-carbonil)-S-metilsulfoximida

Preparación de forma análoga al Intermedio 1 - etapa d

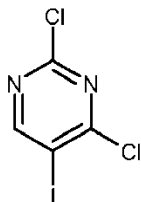


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- D_6): 3,13 (t, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,55 (t, 4H), 6,12 (s a, 2H), 6,66 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

Preparación de los intermedios diaminopirimidínicos

Intermedio 32

Preparación de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina



5

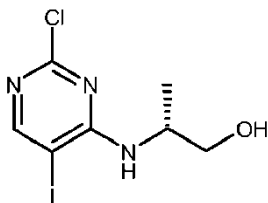
A una suspensión de 5-yodouracilo (10,0 g; 42 mmoles) en N,N-dimetilanilina (11,0 ml) se añadió POCl_3 (64,4 g, 39,2 ml, 420 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 90°C , y se agitó a esta temperatura durante 90 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente el exceso de POCl_3 se evaporó, y el residuo se vertió en una mezcla de agua y hielo. Después de 2 h, el precipitado cristalino se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El producto bruto se disolvió entonces en acetato de etilo, y la disolución resultante se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso y sulfito de sodio acuoso. Tras secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (10,6 g, 92% de rendimiento).

10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,90 (s, 1 H).

Intermedio 33

15 Preparación de (R)-2-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-ilamino)propan-1-ol



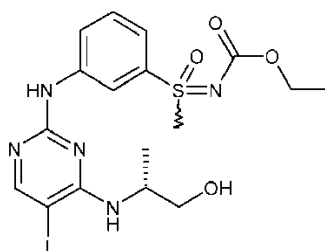
20

A una disolución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (3,0 g; 10,9 moles) en acetonitrilo (35 ml) se añadió trietilamina (1,32 g, 1,82 ml, 13,1 mmoles), seguido de (R)-2-aminopropanol (0,88 g, 11,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se diluyó con acetato de etilo, seguido de extracción con salmuera, ácido cítrico acuoso al 10%, y bicarbonato de sodio acuoso. Tras secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,0 g, 88% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 8,30 (s, 1 H); 6,56 (d, 1 H); 4,86 (t, 1 H); 4,50 - 4,15 (m, 1 H); ; 3,35 - 3,45 (m, 2 H); 1,10 (d, 3 H).

25 Intermedio 34

Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(3-{[4-[[[(R)-2-(hidroxi-1-metiletil]amino}-5-yodopirimidin-2-il]amino]fenil]-S-metil-sulfoximida



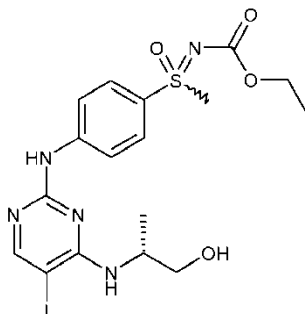
30

El Intermedio 34 se preparó de forma análoga al GP 4 haciendo reaccionar 25 g de Intermedio 33 y 20 g de Intermedio 11 para producir (tras la purificación mediante HPLC preparativa) 12 g de Intermedio 34 (29% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,75 (s, 1 H); 8,62 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,87 (d, 1 H); 7,54 (t, 1 H); 7,43 (d, 1 H); 6,03 (d, 1 H); 4,90 - 4,95 (m, 1 H); 4,25 - 4,35 (m, 1 H); 3,85 - 3,95 (m, 2 H); 3,45 - 3,55 (m, 2 H); 3,30 (s, 3 H); 1,15 (d, 3 H); 1,08 (t, 3 H).

Intermedio 35

- 5 Preparación de *(RS)-N*-(etoxicarbonil)-*S*-(4-[[4-[[*(R)*-2-(hidroxi-1-metiletil)amino]-5-yodopirimidin-2-il]amino]fenil)-*S*-metilsulfoximida

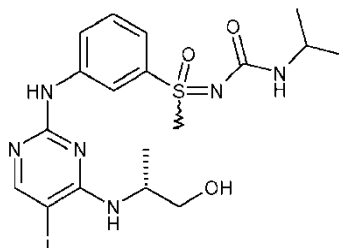


- 10 El Intermedio 35 se preparó de forma análoga al GP 4 haciendo reaccionar 25 g de Intermedio 33 y 20 g de Intermedio 1 para producir (tras la purificación mediante HPLC preparativa) 15 g de Intermedio 35 (45% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,84 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,80 (d, 2 H); 6,05 (d, 1 H); 4,95 (s a, 1 H); 4,20 - 4,25 (m, 1 H); 3,90 (c, 2 H); 3,50 - 3,55 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 1,20 (d, 3 H); 1,10 (t, 3 H).

Intermedio 35.1

- 15 Preparación de *(RS)-S*-(3-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-yodo-pirimidin-2-ilaminofenil])-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida

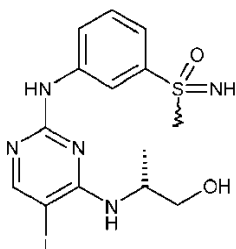


- 20 El Intermedio 35.1 se preparó de forma análoga al GP 4 haciendo reaccionar 1,62 g (5,17 mmoles) de *(R)*-2-(2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-ol y 1,2 g (4,7 mmoles) de *(RS)-S*-(3-aminofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida en 14,8 ml de acetonitrilo en presencia de 1,17 ml de ácido clorhídrico 4 N (4,7 mmoles) a 52°C durante 20 horas. Se añadieron 10 ml de amoníaco 2 N en metanol, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna para dar 2,11 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 9,66 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 5,99 (m, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,32 (d, 3 H), 1,19 (d, 3 H), 1,00 (m, 6 H).

Intermedio 36

Preparación de *(RS)-S*-(3-[[4-[[*(R)*-2-(hidroxi-1-metiletil)aminol]-5-yodopirimidin-2-il]amino]fenil)-*S*-metilsulfoximida



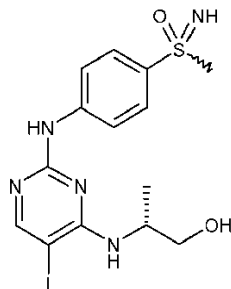
El Intermedio 36 se preparó de forma análoga al GP 6b a partir del intermedio 34 (1,0 eq.) y etóxido de sodio (3,0 eq.) con 62% de rendimiento.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,56 (s br, 1 H); 8,59 (d, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,66 - 7,74 (m, 1 H); 7,37 - 7,44 (m, 2 H); 5,93 (mc, 1 H); 4,90 - 4,98 (m, 1 H); 4,29 (mc, 1 H); 4,07 - 4,14 (m, 1 H); 3,39 - 3,54 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 1,16 (d br, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$.

Intermedio 37

Preparación de (RS)-S-(4-[[4-[[[(R)-2-(hidroxi-1-metiletil]aminol-5-yodopirimidin-2-il]amino}fenil)-S-metilsulfoximida



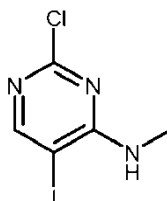
10 El Intermedio 37 se preparó de forma análoga al GP 6b tratando 3000 mg (5,78 mmoles) de Intermedio 35 con 6,4 ml de disolución de NaOEt (21%; 17,4 mmoles, 3 eq.) en 96 ml de EtOH, y calentando hasta 100°C durante 15 min. bajo irradiación de microondas, produciendo 2,73 g del producto deseado (rendimiento cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,66 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,88 (d, 2 H); 7,74 (d, 2 H); 5,99 (d, 1 H); 4,93 (s a, 1 H); 4,18 (mc, 1 H); 3,94 (s, 1 H); 3,46 - 3,52 (m, 2 H); 2,97 (s, 3 H); 1,17 (d, 3 H).

15 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$.

Intermedio 38.1

Preparación de (2-Cloro-5-yodo-pirimidin-4-il)-metil-amina



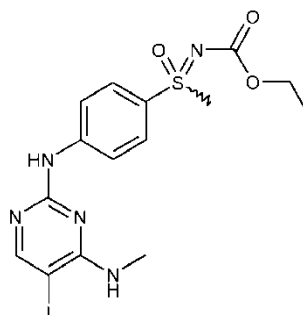
20 De forma análoga al GP 2, la reacción de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (12,4 g; 45 mmoles) en acetonitrilo (250 ml) con metilamina (23,6 ml de una disolución 2 M en THF, 45,7 mmoles) en presencia de trietilamina (6,86 ml, 49,5 mmoles) proporcionó 5,33 g de Intermedio 38,1 (44% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): 8,27 (s, 1 H); 7,34 (s a, 1 H); 2,79 (d, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270$ (^{35}Cl).

Intermedio 38.2

25 Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(4-{5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-il]amino}fenil)-S-metilsulfoximida



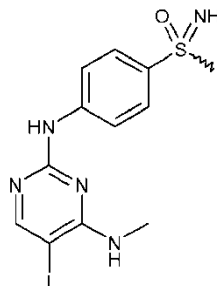
El Intermedio 38,2 se preparó de forma análoga al GP 4 haciendo reaccionar 1,39 g de Intermedio 38,1 (5,16 mmoles) y 1,00 g de Intermedio 1 (4,13 mmoles) para producir 1,25 g de Intermedio 38,2 (64% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,77 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,75 (d, 2 H); 6,81 (c a, 1 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,37 (s, 3 H); 2,89 (d, 3 H); 1,07 (t, 3 H).

5 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=476$.

Intermedio 38.3

Preparación de (*RS*)-*S*-(4-{5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-il}amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



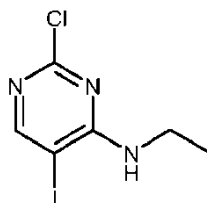
10 El Intermedio 38,3 se preparó de forma análoga al GP 6b a partir del intermedio 38,2 (1,0 eq.) y etóxido de sodio (3,0 eq.), con 92% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,62 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,91 (d, 2 H); 7,73 (d, 2 H); 6,76 (mc, 1 H); 3,91 (s, 1 H); 2,98 (s, 3 H); 2,90 (d, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=404$.

Intermedio 39.1

15 Preparación de (2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-il)-etil-amina



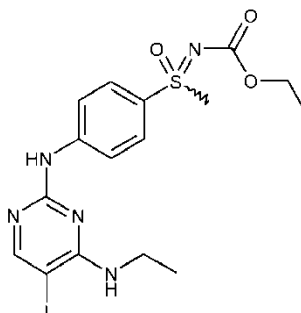
De forma análoga al GP 2, la reacción de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (12,4 g; 45 mmoles) en acetonitrilo (350 ml) con etilamina (23,6 ml de una disolución 2 M en THF, 47,3 mmoles) en presencia de trietilamina (6,86 ml, 49,5 mmoles) proporcionó 6,30 g de Intermedio 38.1 con (49% de rendimiento).

20 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO): 8,30 (s, 1 H); 7,36 (t a, 1 H); 3,38 (mc, 2 H); 1,12 (t, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=284$ (^{35}Cl).

Intermedio 39.2

Preparación de (*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-(4-{4-etilamino-5-yodo-pirimidin-2-il}amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



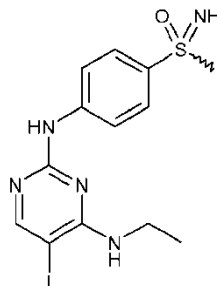
El Intermedio 39.2 se preparó de forma análoga al GP 4 haciendo reaccionar 1,46 g de Intermedio 39.1 (5,16 mmoles) y 1,00 g de Intermedio 1 (4,13 mmoles), para producir 1,30 g de Intermedio 39.2 (64% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,74 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,97 (d, 2 H); 7,74 (d, 2 H); 6,78 (t a, 1 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,42 (mc, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,14 (t, 3 H); 1,07 (t, 3 H).

5 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=490$.

Intermedio 39.3

Preparación de (RS)-S-(4-{4-etilamino-5-yodo-pirimidin-2-il}amino)fenil)-S-metilsulfoximida



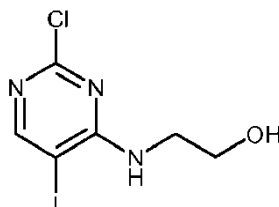
10 El Intermedio 39.3 se preparó de forma análoga al GP 6b a partir del intermedio 39.2 (1,0 eq.) y etóxido de sodio (3,0 eq.), con 83% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 9,61 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,90 (d, 2 H); 7,72 (d, 2 H); 6,73 (t a, 1 H); 3,92 (s, 1 H); 3,43 (mc, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,16 (t, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=418$.

Intermedio 40.1

15 Preparación de 2-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-ilamino)etanol

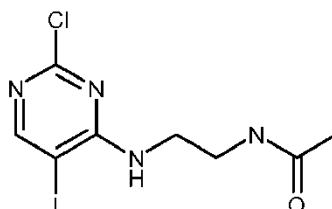


De forma análoga al GP 2, la reacción de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (2,0 g, 7,3 mmoles) con 2-amino-etanol (480 mg, 7,9 mmoles) proporcionó el producto deseado con 83% de rendimiento (1,8 g) tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano/metanol (0% hasta 20% de metanol)).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 3,35-3,40 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 4,80 (t, 1H), 7,12 (t, 1 H), 8,33 (s, 1H).

Intermedio 41.1

Preparación de N-[2-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-ilamino)etil]acetamida

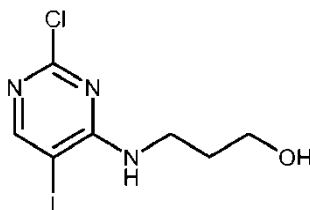


25 De forma análoga al GP 2, la reacción de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (1,0 g, 3,6 mmoles) con N-(2-aminoetil)acetamida (por ejemplo ABCR, Aldrich) (0,42 ml, 3,9 mmoles) proporcionó el producto deseado con 71% de rendimiento (878 mg) tras triturar los cristales obtenidos con éter dietílico.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D6): 1,75 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 7,35 (t, 1 H), 7,95 (t, 1 H), 8,75 (s, 1H).

Intermedio 42.1

Preparación de 3-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-ilamino)propan-1-ol



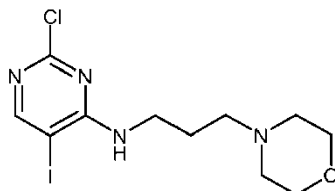
- 5 De forma análoga al GP 2, la reacción de 3-amino-1-propanol (0,38 ml, 5 mmoles) en presencia de N-etildisopropilamina (1,74 ml, 10 mmoles) en 150 ml de acetonitrilo con 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1,51, 5,5 mmoles) proporcionó el compuesto diana después de la cromatografía en columna, con 95% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 1,66 (m, 2H), 3,37 (c, 2H), 3,44 (c, 2H), 4,60 (t, 1H), 7,33 (t, 1 H), 8,27 (s, 1H).

MS: 314 (MH+).

Intermedio 43.1

- 10 Preparación de (2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-il-propil)-amina



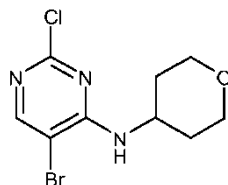
- 15 De acuerdo con GP 2, se disolvieron 3-morfolin-4-il-propilamina (0,73 ml, 5 mmoles) y N-etildisopropilamina (1,71 ml, 10 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo en argón, y se enfriaron hasta -35°C . Entonces se añadió gota a gota a -35°C de temperatura interna la disolución de 2,4-dicloro-5-yodo-pirimidina (1,37, 5,0 mmoles) en 50 ml de acetonitrilo. Se agitó 1 h adicional a -30 hasta -20°C , después se calentó lentamente hasta RT, y se agitó durante 3 días a rt. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador giratorio. El residuo se trató con 200 ml de acetato de etilo y 75 ml de disol. sat. de NaHCO_3 , se agitó bien, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente 2 x con porciones de 75 ml de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 , se secó, se filtró, se concentró, y el residuo se secó en la bomba de aceite: 1,92 g de producto bruto cristalino e incoloro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 50 g, fase móvil: gradiente hexano:acetato de etilo 80% hasta 100% de acetato de etilo): 1,66 g (97%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-D6): 1,66 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 7,42 (t, 1 H), 8,27 (s, 1H).

MS: 383 (MH+).

Intermedio 44.1

- 25 Preparación de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina:

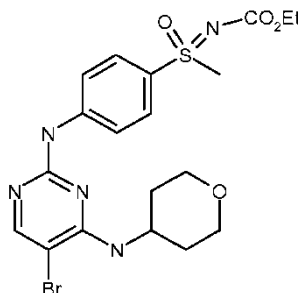


En la reacción de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (300 mg, 1,32 mmoles) con tetrahidropiran-4-ilamina (144 mg, 1,42 mmoles) de acuerdo con GP 2, el producto deseado se obtiene con 83% de rendimiento (320 mg) tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, acetato de etilo/hexano con acetato de etilo: 0-100%).

- 30 $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, DMSO): 1,64-1,72 (m, 4H), 3,33-3,80 (m, 2H), 3,82-3,86 (m, 2H), 4,06-4,14 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 8,22 (s, 1H).

Intermedio 44.2

Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(4-[[4-[[tetrahidro-piran-4-il]amino]-5-bromopirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida

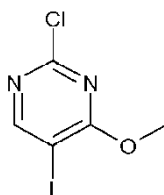


- 5 En la reacción de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina (160 mg, 0,55 mmoles) y (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metil-sulfoximida (110 mg, 0,46 mmoles) de acuerdo con GP 4, el producto deseado se obtiene con 26% de rendimiento (70 mg) tras la purificación cromatográfica (gel de sílice, acetato de etilo/hexano con acetato de etilo: 0-100%, después cloruro de metileno).

¹HRMN (400 MHz, DMSO-D₆): 1,06 (t, 3H), 1,60-1,80 (m, 4H), 3,38-3,45 (m, 5H), 3,85-3,91 (m, 4H), 4,10-4,20 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

10 Intermedio 45.1

Preparación de 2-cloro-5-yodo-4-metoxi-pirimidina

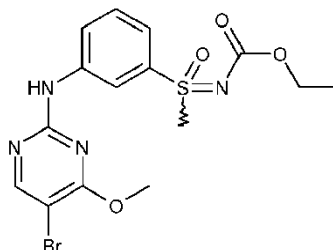


- 15 Una disolución metanólica de etanolato de sodio (88,00 ml, 15,31 mmoles – a partir de 0,7 g de sodio y 100 ml de metanol seco) se añade gota a gota con agitación a -5 hasta 0°C a una disolución de 5-yodo-2,4-dicloropirimidina (4,00 g, 14,55 mmoles) en metanol seco (50 ml). La disolución de la reacción se calienta hasta RT toda la noche, durante lo cual precipita el producto bruto. El producto se aísla mediante filtración y después se agita a conciencia con agua (aprox. 50 ml) durante 30 min., se recristaliza en metanol, y se seca sobre pentóxido de fósforo en el secador a vacío: 2,18 g (8,06 mmoles, 55,39%) de un producto blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,08(s, 3H), 8,60 (s, 1H).

20 Intermedio 45.2

Preparación de (RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-(3-[[5-bromo-4-(metoxi)pirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida



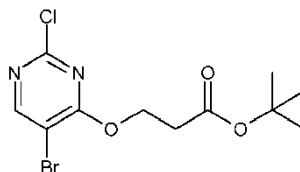
- 25 El Intermedio 45,2 se preparó de forma análoga al GP 4, haciendo reaccionar el Intermedio 11 (1,73 g, 7,16 mmoles) con 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina comercial (2,00 g, 8,95 mmoles, 1,25 eq.) para dar 1,33 g (43% de rendimiento) de Intermedio 45.2 (después de la cristalización en acetonitrilo y la cromatografía en columna del residuo del líquido madre).

¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 10,21 (s, 1 H); 8,67 (s a, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,82 (d, 1 H); 7,56 (t, 1 H); 7,48 (d, 1 H); 4,02 (s, 3 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,04 (t, 3 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 429 (⁷⁹Br).

30 Intermedio 46.1

Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-propiónico

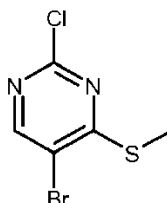


- 5 Se disuelve 2,4-dicloro-5-bromopirimidina (7,98 g, 35 mmoles) en DMF (35 ml) y se añaden CS_2CO_3 (11,4 g, 35 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-propiónico (5,12 g, 35 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 5 h a rt. La mezcla de reacción se diluye con salmuera, y se extrae con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. El producto bruto se usa para la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-D_6): 1,35 (s, 9 H), 2,71 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 8,70 (s, 1H). MS: 339 (MH+).

Intermedio 47.1

- 10 Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina

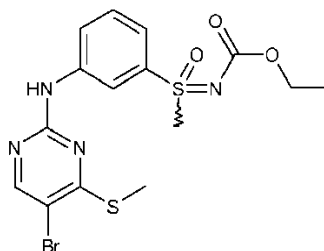


- 15 Se agitan MeSNa (2 g, 28,5 mmoles; 1 eq.) y 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (6,5 g, 28,5 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo seco (50 ml) a rt durante 24 h. Después, la mezcla se vierte en agua, se extrae con DCM, se seca (Na_2SO_4), y se evapora hasta sequedad. El producto se cristaliza en hexano para producir 4,0 g de Intermedio 10 (70% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,31 (s, 1 H); 2,59 (s, 3 H).

Intermedio 47.2

Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(3-[[5-bromo-4-(metilsulfanil)pirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida

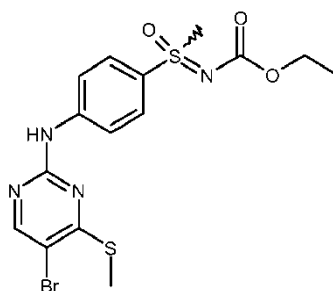


- 20 El Intermedio 47.2 se preparó de forma análoga al GP 4, haciendo reaccionar 2,15 g de Intermedio 11 (4,5 mmoles, 1 eq.) y 1,09 g de Intermedio 47,1 (4,5 mmoles, 1 eq.) para producir (después de la cristalización en acetonitrilo) 1,2 g de Intermedio 47,2 (60% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 10,25 (s, 1 H); 8,60 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,90 (d, 1 H); 7,58 (t, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 3,84 - 3,96 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 2,55 (s, 3 H); 1,10 (t, 3 H).

- 25 Intermedio 48.1

Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-(4-[[4-{metilsulfanil}-5-bromo-pirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida

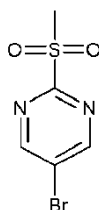


- 5 (RS)-S-(4-aminofenil)-N-(etoxicarbonil)-S-metilsulfoximida (10 g, 42 mmoles), 5-bromo-2-cloro-4-metilsulfanilpirimidina (10 g, 42 mmoles) y HCl 5M (8 ml) en dioxano se agitan a 60°C en 90% de acetonitrilo-agua (250 ml) durante 36 h. La TLC indica el consumo casi completo de la sulfoximina de partida. La mezcla de reacción se vierte en 800 ml de NaHCO₃ ac., el precipitado pálido se filtra, se lava con 70 ml de EtOAc, y después el material bruto (7,5 g) se recristaliza en EtOH hirviendo (200 ml) para producir 6 g (35%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-D₆): 1,10 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,40 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Intermedio 49.0

- 10 Preparación de 5-bromo-2-metilsulfonilpirimidina



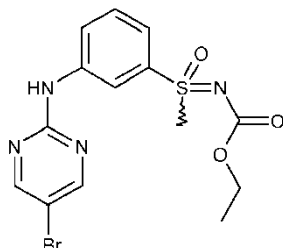
- 15 A una disolución de 5-bromo-2-metilsulfanilpirimidina (10,0 g, 48,8 mmoles) en metanol (195 ml) se añadió una disolución de Oxone® (94,6 g, 154 mmoles, 3,16 eq.) en agua (500 ml e hidróxido de sodio ac. 4 N (40 ml, 160 mmoles, 3,28 eq.) en porciones y en un modo de adición alternativo para mantener el pH entre 2 y 3, a una temperatura de 0°C. Después de terminar la adición, la mezcla se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (500 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 7 mediante adición de hidróxido de sodio ac., y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar 9,23 g (80% de rendimiento) de la sulfona deseada, que se usó sin purificación adicional.

- 20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 9,28 (s, 2 H); 3,37 (s, 3 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 237 (⁷⁹Br).

Intermedio 49.1

Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(3-[[5-bromo-pirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida



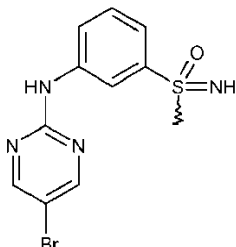
- 25 A una disolución de Intermedio 11 (2,42 g, 10,0 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió hidruro de sodio (479 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 12,0 mmoles) a una temperatura de -20°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 15 minutos, después de lo cual se añadió Intermedio 49.0 (2,96 g, 12,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a dicha temperatura y después se evaporó. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó nuevamente con agua (25 ml), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. La cromatografía en columna del residuo produjo 730 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.
- 30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 10,27 (s, 1 H); 8,63 (s, 2 H); 8,31 (mc, 1 H); 8,03 (d a, 1 H); 7,57 (t, 1 H); 7,48 (d a, 1 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,39 (s, 3 H); 1,05 (t, 3 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 399 (⁷⁹Br).

Intermedio 49.2

5 Preparación de (RS)-S-(3-[[5-bromo-pirimidin-2-il]amino]fenil)-S-metilsulfoximida



El Intermedio 49.2 se preparó de forma análoga al GP 6 a partir del Intermedio 49.1, con 89% de rendimiento.

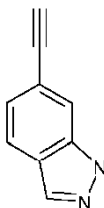
¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 10,17 (s, 1 H); 8,62 (s, 2 H); 8,28 (s, 1 H); 7,89-7,98 (m, 1 H); 7,44-7,52 (m, 2 H); 4,11 (s, 1 H); 3,00 (s, 3 H).

10 MS (ESI): [M+H]⁺ = 327 (⁷⁹Br).

Preparación de los intermedios (hetero)arilalquínicos

Intermedio 50

Preparación de 6-etinil-1H-indazol



15 Etapa 1:

Se hizo reaccionar 6-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,10 mmoles) con trimetilsililacetileno (0,61 ml, 4,30 mmoles) de forma análoga al GP8a para dar 675 mg (77%) de 6-(trimetilsilil)etinil-1H-indazol puro.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 13,17 (s a, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 7,71 (d, 1 H); 7,59 (s, 1 H); 7,08 (d, 1 H); 0,21 (s, 9 H).

Etapa 2:

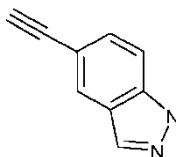
20 El Intermedio 50 se preparó de forma análoga al GP9 a partir del producto obtenido en la etapa 1, con rendimiento cuantitativo.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 13,22 (s a, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 7,79 (d, 1 H); 7,68 (s, 1 H); 7,17 (d, 1 H); 4,21 (s, 1 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 143.

Intermedio 51

25 Preparación de 5-etinil-1H-indazol



Etapa 1:

ES 2 554 160 T3

En una adaptación del GP 8a, se hizo reaccionar 5-yodo-1H-indazol (0,98 g, 4,02 mmoles) con trimetilsililacetileno (0,60 ml, 4,22 mmoles) a 90°C durante 5 h para dar 395 mg (46%) de 5-(trimetilsilil)etnil-1H-indazol puro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 13,23 (s a, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,89 (s, 1 H); 7,49 (d, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 0,20 (s, 9 H).

Etapa 2:

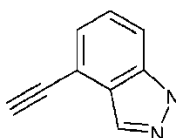
- 5 El Intermedio 51 se preparó de forma análoga al GP9 a partir del producto obtenido en la etapa 1, con rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 13,22 (s a, 1 H); 8,07 (s, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,51 (d, 1 H); 7,37 (d, 1 H); 4,00 (s, 1 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 143$.

Intermedio 52

- 10 Preparación de 4-etnil-1H-indazol



Etapa 1:

En una adaptación del GP 8a, se hizo reaccionar 4-yodo-1H-indazol (1,00 g, 4,10 mmoles) con trimetilsililacetileno (0,61 ml, 4,30 mmoles) a 90°C durante 5 h para dar 498 mg (57%) de 4-(trimetilsilil)etnil-1H-indazol puro.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 13,29 (s a, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 7,55 (d, 1 H); 7,31 (t, 1 H); 7,21 (d, 1 H); 0,25 (s, 9 H).

Etapa 2:

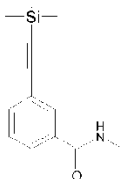
El Intermedio 52 se preparó de forma análoga al GP9 a partir del producto obtenido en la etapa 1, con rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO): 13,30 (s a, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 7,59 (d, 1 H); 7,18-7,38 (m, 2 H); 4,44 (s, 1 H).

- 20 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 143$.

Intermedio 53

Preparación de *N*-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]benzamida



Etapa 1:

- 25 A una disolución enfriada (0°C) de cloruro de 3-yodobenzoílo (2,66 g; 10,0 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió lentamente una disolución 2 M de metilamina en THF (10 ml, 2,0 eq.). Al terminar la adición, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó toda la noche. Todos los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se trató con NaHCO_3 ac. (25 ml), y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar la 3-yodo-*N*-metilbenzamida deseada (0,67 g, 26% de rendimiento).

- 30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): 8,42-8,56 (m, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,77-7,89 (m, 2 H); 7,24 (t, 1 H); 2,73 (d, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262$.

Etapa 2:

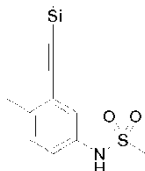
- 35 El Intermedio 53 se preparó de forma análoga al GP8d con 95% de rendimiento a partir de la 3-yodo-*N*-metilbenzamida obtenida en la etapa 1.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 8,52 (c a, 1 H); 7,88 (s a, 1 H); 7,82 (d a, 1 H); 7,56 (d a, 1 H); 7,42 (t, 1 H); 2,74 (d, 3 H); 0,21 (s, 9 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 232.

Intermedio 54

5 Preparación de *N*-(4-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]fenil)metanosulfonamida



Etapa 1:

10 A una disolución de 3-yodo-4-metilaniлина (1,17 g, 5,00 mmoles) en piridina (2,5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (429 μ l, 1,10 eq.) a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se evaporó. El residuo se trató con HCl ac. 2 N (25 ml), y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron para dar la metanosulfonamida deseada con rendimiento cuantitativo. Se usó en la etapa 2 sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 9,74 (s a, 1 H); 7,67 (d, 1 H); 7,30 (d, 1 H); 7,18 (dd, 1 H); 2,97 (s, 3 H); 2,32 (s, 3 H).

Etapa 2:

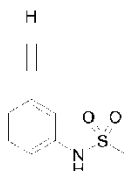
15 El Intermedio 54 se preparó de forma análoga al GP8d con 61% de rendimiento a partir de la *N*-(3-yodo-4-metilfenil)metanosulfonamida obtenida en la etapa 1.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 9,64 (s, 1 H); 7,16-7,25 (m, 2 H); 7,10 (dd, 1 H); 2,91 (s, 3 H); 2,28 (s, 3 H); 0,21 (s, 9 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 282.

20 Intermedio 55

Preparación de *N*-(3-etnilfenil)metanosulfonamida



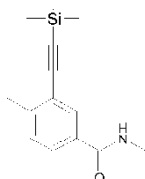
25 A una disolución de 3-etnilaniлина (1,05 ml, 10,0 mmoles) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (857 μ l, 1,10 eq.) a una temperatura de 0°C. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se evaporó. El residuo se trató con HCl ac. 2 N (25 ml), y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar la metanosulfonamida deseada con rendimiento cuantitativo. Se usó sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 9,87 (s, 1 H); 7,29-7,37 (m, 1 H); 7,11-7,28 (m, 3 H); 4,18 (s, 1 H); 2,98 (s, 3 H).

MS (ESI): [M-H]⁻ = 194.

30 Intermedio 56

Preparación de *N*,4-dimetil-3-[(trimetilsilil)etnil]benzamida



Etapa 1:

5 A una disolución enfriada (0°C) de cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (2,80 g; 10,0 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió lentamente una disolución 2 M de metilamina en THF (11 ml, 2,2 eq.). Al terminar la adición, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó toda la noche. Todos volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se trató con NaHCO₃ ac. (25 ml), y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El compuesto diana 3-yodo-*N*,4-dimetilbenzamida (2,62 g, 95% de rendimiento) se usó sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,39-8,53 (m, 1 H); 8,22 (d, 1 H); 7,73 (dd, 1 H); 7,38 (d, 1 H); 2,72 (d, 3 H); 2,36 (s, 3 H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 276.

10 Etapa 2:

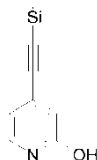
Intermedio 56 se obtuvo según el GP8d con 87% de rendimiento a partir de la 3-yodo-*N*,4-dimetilbenzamida preparada en la etapa 1.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 8,42 (c a, 1 H); 7,85 (d, 1 H); 7,72 (dd, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 2,74 (d, 3 H); 2,38 (s, 3 H); 0,21 (s, 9 H).

15 MS (ESI): [M+H]⁺ = 246.

Intermedio 57

Preparación de 4-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-ol



20 En una adaptación del GP 8d, el 4-bromopiridin-2-ol se hizo reaccionar con trimetilsililacetileno (1,5 eq.) durante 2 h a 90°C para dar el Intermedio 57 con 49% de rendimiento.

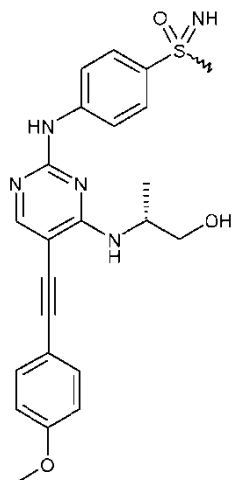
¹H-RMN (300 MHz, DMSO): 11,66 (s a, 1 H); 7,32 (d, 1 H); 6,34 (d, 1 H); 6,08 (dd, 1 H); 0,18 (s, 9H).

MS (ESI): [M+H]⁺ = 192.

Síntesis de Compuestos Ejemplares

Compuesto Ejemplar 1.1

25 Preparación de (*RS*)-*S*-(4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida



30 De forma análoga al GP 8a, 89,5 mg de Intermedio 37 (0,2 mmoles, 1 eq.), 7,6 mg de CuI (0,04 mmoles, 0,2 eq.) y 14,4 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,02 mmoles, 0,1 eq.) se pesaron en un matraz Schlenk, se dispusieron en una atmósfera de argón, y se disolvieron en 2 ml de DMF seca. Se añadieron secuencialmente 31 μl de 1-etinil-4-metoxi-benceno (0,24 mmoles, 1,2 eq.) y 280 μl de trietilamina (2 mmoles, 10 eq.), y la mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. La

mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, la capa acuosa se extrajo con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío. El compuesto diana se aisló mediante purificación mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

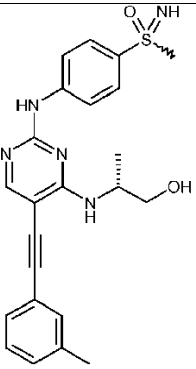
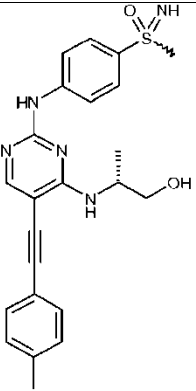
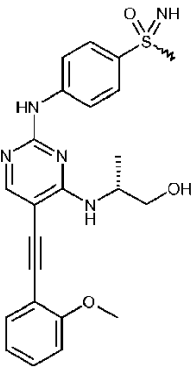
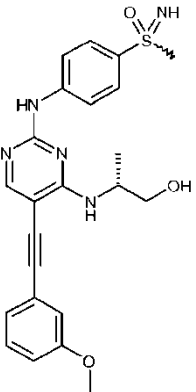
Columna:	XBridge C18 5 μ 150x19 mm
Disolvente:	A:H2O B:Acetonitrilo
Tampón:	A/0,2% NH3
Gradiente:	80%A+20%B(2')_20->50%B(10')_50->99%B(0,5')
Caudal:	20,0 ml/min
Disolución:	102 mg /4 ml de DMSO
Volumen de inyección:	1 x 2,0 ml
Detección:	DAD (210-500 nm) TAC; MS-ESI+ (125-800 m/z) TIC
Temperatura:	Rt

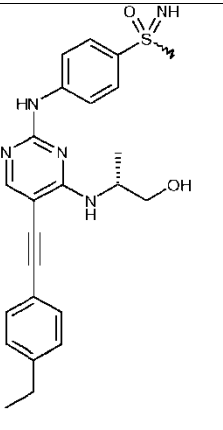
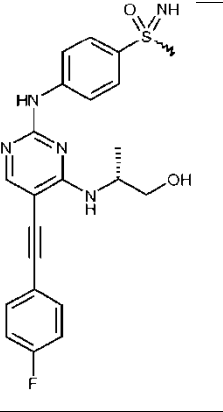
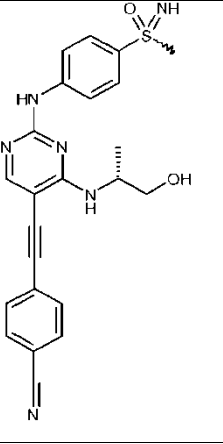
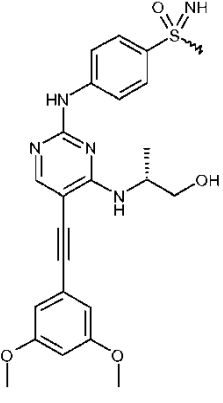
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 300 MHz): 9,85 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,52 (d, 2 H); 7,00 (d, 2 H); 6,48 (d, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,52 - 3,62 (m, 2 H); 3,08 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H).

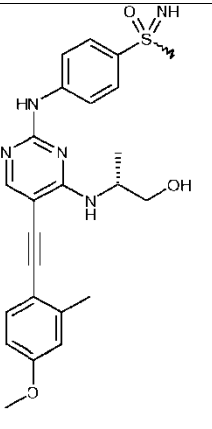
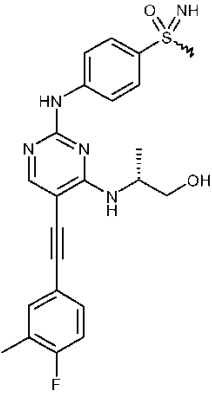
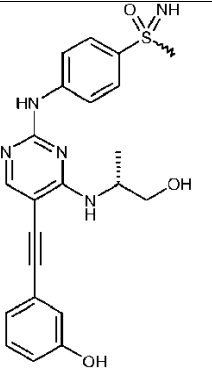
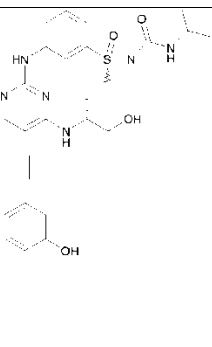
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452$.

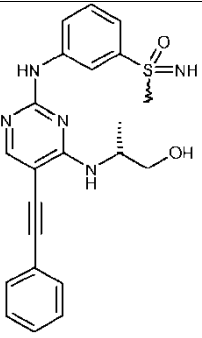
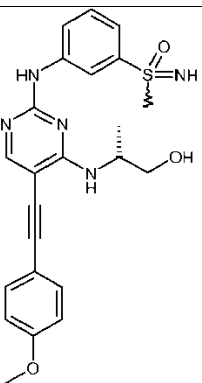
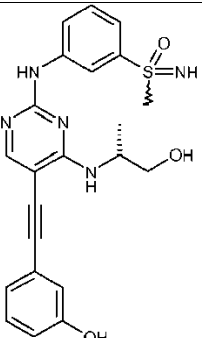
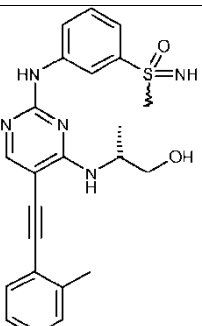
- 10 Los siguientes compuestos ejemplares 1.2 a 1.33 se prepararon de forma análoga al Compuesto Ejemplar 1 y al GP 8a mediante acoplamiento de Sonogashira de los intermedios halopirimidínicos 35.1, 36, 37, 38.3, y 39.3 respectivos con los alquinos respectivos. Los alquinos respectivos estaban comercialmente disponibles o se prepararon a partir de, por ejemplo, haluros de (hetero)arilo como se describe anteriormente o mediante transformaciones estándar como es conocido por la persona experta en la técnica (véanse, por ejemplo, los Intermedios 50 a 57).

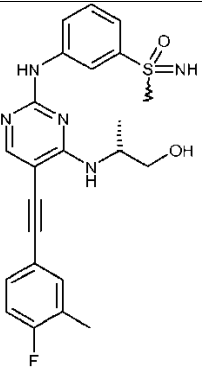
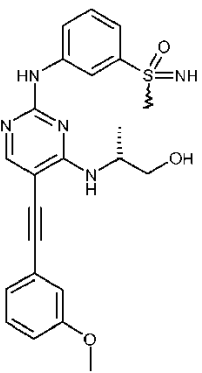
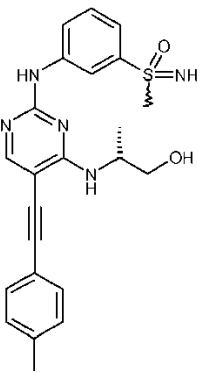
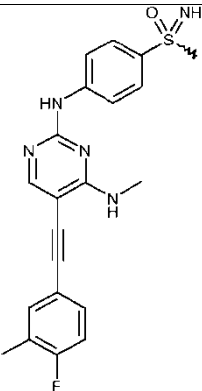
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
1.2		(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	$^1\text{H-RMN}$: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,88 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,55 - 7,62 (m, 2 H); 7,39-7,49 (m, 3 H); 6,54 (d, 1 H); 4,98 (t, 1 H); 4,31 (mc, 1 H); 4,01 (s, 1 H); 3,58 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H). MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$.
1.3		(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	$^1\text{H-RMN}$: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,90 (s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,54 (d, 1 H); 7,22 - 7,36 (m, 3 H); 6,40 (d, 1 H); 4,98 (t, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,57 (t, 2 H); 3,04 (s, 3 H); 2,47 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H). MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436$.

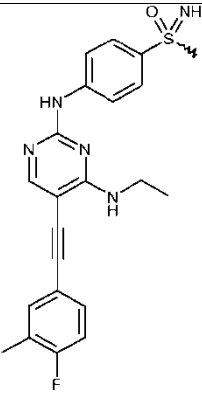
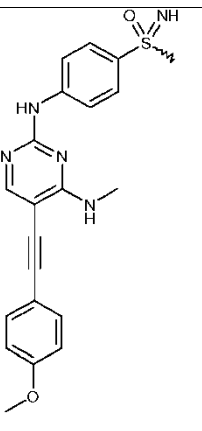
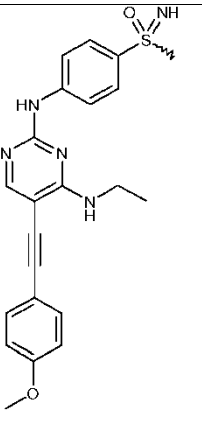
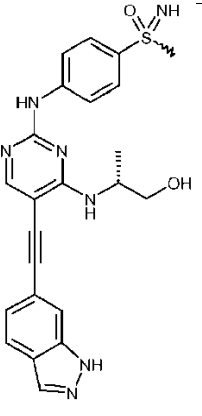
1.4		<p>(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,87 (s, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,36 - 7,41 (m, 2 H); 7,32 (t, 1 H); 7,22 (d, 1 H); 6,51 (d, 1 H); 4,98 (t, 1 H); 4,31 (mc, 1 H); 4,01 (s, 1 H); 3,58 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 436.</p>
1.5		<p>(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,85 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,47 (d, 2 H); 7,25 (d, 2 H); 6,50 (d, 1 H); 4,97 (t, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,58 (t, 2 H); 3,04 (s, 3 H); 2,35 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 436.</p>
1.6		<p>(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,88 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,47 (dd, 1 H); 7,39 (t, 1 H); 7,12 (d, 1 H); 7,00 (t, 1 H); 6,31 (d, 1 H); 5,01 (t, 1 H); 4,32 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,91 (s, 3 H); 3,58 (t, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,29 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 452.</p>
1.7		<p>(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,87 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,35 (t, 1 H); 7,13 - 7,17 (m, 2 H); 6,99 (dd, 1 H); 6,53 (d, 1 H); 4,98 (t, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,58 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 452.</p>

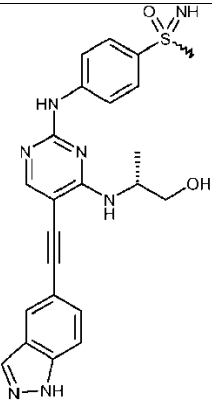
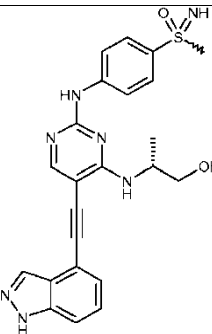
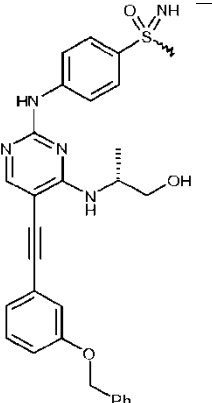
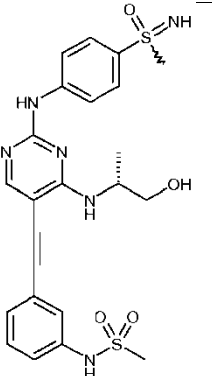
1.8		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(4-[5-(4-Etil-feniletinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,86 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,49 (d, 2 H); 7,28 (d, 2 H); 6,49 (d, 1 H); 4,97 (t, 1 H); 4,31 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,57 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 2,65 (c, 2 H); 1,26 (d, 3 H); 1,20 (t, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 450.</p>
1.9		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(4-[5-(4-Fluoro-fenil-etinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,82 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,93 (d, 2 H); 7,77 (d, 2 H); 7,60 (dd, 2 H); 7,24 (7, 2 H); 6,51 (d, 1 H); 4,91 (t, 1 H); 4,26 (mc, 1 H); 3,96 (s, 1 H); 3,52 (mc, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,21 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 440.</p>
1.10		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(4-[5-(4-Ciano-fenil-etinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,92 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,93 (d, 2 H); 7,86 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,71 (d, 2 H); 6,65 (d, 1 H); 4,92 (t, 1 H); 4,28 (mc, 1 H); 3,98 (s, 1 H); 3,37 - 3,59 (m, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,22 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 447.</p>
1.11		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(4-[5-(3,5-Dimetoxi-feniletinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,88 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 6,75 (d, 2 H); 6,56 (t, 1 H); 6,54 (d, 1 H); 4,99 (t, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,58 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,27 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 482.</p>

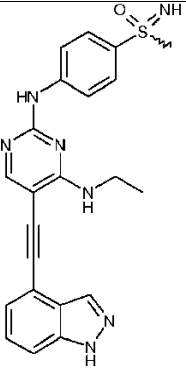
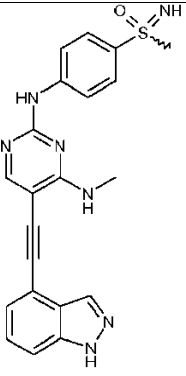
1.12		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoksi-2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,81 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 7,94 (d, 2 H); 7,76 (d, 2 H); 7,42 (d, 1 H); 6,88 (dd, 1 H); 6,78 (dd, 1 H); 6,31 (d, 1 H); 4,93 (t, 1 H); 4,24 (mc, 1 H); 3,95 (s, 1 H); 3,74 (s, 3 H); 3,52 (t, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 2,40 (s, 3 H); 1,21 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 466.</p>
1.13		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil-etinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,86 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,53 (dd, 1 H); 7,41 - 7,48 (m, 1 H); 7,22 (dd, 1 H); 6,53 (d, 1 H); 4,97 (t, 1 H); 4,30 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,57 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 2,27 (s, 3 H); 1,27 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 454.</p>
1.14		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,83 (s, 1 H); 9,67 (s a, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,93 (d, 2 H); 7,77 (d, 2 H); 7,17 (t, 1 H); 6,95 (d, 1 H); 6,91 (d, 1 H); 6,76 (dd, 1 H); 6,46 (d, 1 H); 4,94 (t, 1 H); 4,25 (mc, 1 H); 3,96 (s, 1 H); 3,52 (mc, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,21 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 438.</p>
1.15		<p>(<i>RS</i>)-S-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,85 (s, 1 H); 9,68 (s, 1 H); 8,65 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,86 (d, 1 H); 7,52 (t, 1 H); 7,45 (d, 1 H); 7,21 (t, 1 H); 6,98 (d, 1 H); 6,94 (s, 1 H); 6,81 (m, 2 H); 6,46 (m, 1 H); 4,94 (m, 1 H); 4,35 (m, 1 H); 3,55 (m, 2 H); 3,44 (m, 1 H); 3,34 (d, 3 H); 1,23 (d, 3 H); 1,00 (m, 6 H)</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 523</p>

1.16		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,91 (s, 1 H); 8,73 (s a, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,79-7,88 (m, 1 H); 7,48-7,58 (m, 4 H); 7,33-7,44 (m, 3 H); 6,57 (d a, 1 H); 4,34 (mc, 1 H); 3,45-3,58 (m, 2 H); 3,30-3,32 (2 s, 3 H); 1,18 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 420.</p>
1.17		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoksi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,79 (s, 1 H); 8,72 (d a, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,73-7,84 (m, 1 H); 7,42-7,56 (m, 4 H); 7,01 (d, 2 H); 6,43 (t, 1 H); 4,94-5,08 (m, 1 H); 4,40 (mc, 1 H); 4,21 (s a, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,45 (mc, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,14 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 450.</p>
1.18		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,76 (s, 1 H); 9,63 (s, 1 H); 8,68 (d a, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 7,68-7,80 (m, 1 H); 7,39-7,52 (m, 2 H); 7,18 (t, 1 H); 6,95 (d, 1 H); 6,89-6,92 (m, 1 H); 6,74 (mc, 1 H); 6,41 (t, 1 H); 4,92-5,03 (m, 1 H); 4,37 (mc, 1 H); 4,15 (mc, 1 H); 3,40-3,59 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 1,20 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 436.</p>
1.19		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,82 (s, 1 H); 8,71 (s a, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,71-7,82 (m, 1 H); 7,42-7,52 (m, 3 H); 7,17-7,33 (m, 3 H); 6,34 (t, 1 H); 4,97 (s a, 1 H); 4,37 (mc, 1 H); 3,43-3,58 (m, 2 H); 3,05 (s, 3 H); 2,42 (s, 3 H); 1,20 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 434.</p>

1.20		<p>(<i>RS</i>)-S-(3-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil-etinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,78 (s, 1 H); 8,68 (d a, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 7,69-7,82 (m, 1 H); 7,36-7,52 (m, 4 H); 7,17 (t, 1 H); 6,44 (t, 1 H); 4,95 (s a, 1 H); 4,36 (mc, 1 H); 3,42-3,60 (m, 2 H); 3,07 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H); 1,19 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 452.</p>
1.21		<p>(<i>RS</i>)-S-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,83 (s, 1 H); 8,70 (s a, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,72-7,84 (m, 1 H); 7,44-7,55 (m, 2 H); 7,29 (t, 1 H); 7,05-7,13 (m, 2 H); 6,94 (dd, 1 H); 6,50 (t a, 1 H); 5,00 (s a, 1 H); 4,35 (mc, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,42-3,59 (m, 2 H); 3,12 (s, 3 H); 1,20 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M-H]⁻ = 450.</p>
1.22		<p>(<i>RS</i>)-S-(3-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,74 (s, 1 H); 8,68 (d a, 1 H); 8,12 (s, 1 H); 7,70-7,81 (m, 1 H); 7,39-7,51 (m, 4 H); 7,21 (d, 2 H); 6,41 (t, 1 H); 4,98 (s a, 1 H); 4,33 (mc, 1 H); 3,42-3,58 (m, 2 H); 3,02 (s, 3 H); 2,30 (s, 3 H); 1,21 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 436.</p>
1.23		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil-etinil)-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,85 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 8,02 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,57 (d a, 1 H); 7,43-7,51 (m, 1 H); 7,14-7,26 (m, 2 H); 3,99 (s a, 1 H); 3,02 (s, 3 H); 2,99 (d, 3 H); 2,26 (d, 1 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 410.</p>

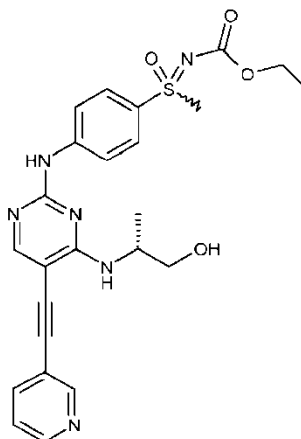
1.24		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[4-etilamino-5-(4-fluoro-3-metilfenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,84 (s, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 8,00 (d, 2 H) 7,81 (d, 2 H); 7,57 (d a, 1 H); 7,43-7,51 (m, 1 H); 7,16-7,28 (m, 2 H); 4,01 (s, 1 H); 3,53 (quint, 2 H); 3,02 (s, 3 H); 2,26 (d, 3 H); 1,24 (t, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 424.</p>
1.25		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[5-(4-metoxi-fenil-etinil)-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,82 (s, 1 H); 8,13 (s a, 1 H); 8,02 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,56 (d, 2 H); 7,17 (c, 1 H); 7,00 (d, 2 H); 3,97 (s a, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,02 (s, 3 H); 2,99 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 408.</p>
1.26		<p>(<i>RS</i>)-S-(4-[4-etilamino-5-(4-metoxi-fenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,81 (s, 1 H); 8,13 (s, 1 H); 8,01 (d, 2 H); 7,81 (d, 2 H); 7,57 (d, 2 H); 7,19 (t, 1 H) 7,00 (d, 2 H); 4,01 (s a, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,53 (quint, 2 H); 3,03 (s, 3 H); 1,23 (t, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 422.</p>
1.27		<p>(<i>RS</i>)-S-4-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1<i>H</i>-indazol-6-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 13,20 (s a, 1 H); 9,83 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,95 (d, 2 H); 7,69-7,83 (m, 4 H); 7,24 (d, 1 H); 6,59 (d, 1 H); 4,93 (s a, 1 H); 4,38 (mc, 1 H); 3,96 (s, 1 H); 3,48-3,62 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 1,23 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 462.</p>

1.28		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-4-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1<i>H</i>-indazol-5-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 13,23 (s a, 1 H); 9,81 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 8,01 (s, 1 H); 7,95 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,45 (d, 1 H); 7,39 (d, 1 H); 6,49 (d, 1 H); 4,93 (t, 1 H); 4,27 (mc, 1 H); 3,96 (s, 1 H); 3,47-3,61 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 1,23 (d, 3 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 462.</p>
1.29		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-4-[4-((<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1<i>H</i>-indazol-4-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 13,32 (s a, 1 H); 9,94 (s, 1 H); 8,35 (s, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 8,00 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,60 (d, 1 H); 7,32-7,46 (m, 2 H); 5,08 (t, 1 H); 4,34 (mc, 1 H); 4,01 (s, 1 H); 3,62 (mc, 2 H); 3,04 (s, 3 H); 1,28 (d, 3 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 462.</p>
1.30		<p>(<i>RS</i>)-<i>S</i>-4-[5-(3-Benciloxi-feniletinil)-4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-<i>S</i>-metilsulfoximida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,83 (s a, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 7,93 (d, 2 H); 7,77 (d, 2 H); 7,27-7,46 (m, 6 H); 7,20 (d, 1 H); 7,13 (d, 1 H); 7,03 (dd, 1 H); 6,48 (d, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 4,93 (t, 1 H); 4,27 (mc, 1 H); 3,95 (s, 1 H); 3,53 (mc, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,22 (d, 3 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 529.</p>
1.31		<p>(<i>RS</i>)-<i>N</i>-3-[4-(((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-2-[[4-(<i>S</i>-metilsulfonimidoil)fenil]amino]pirimidin-5-il)etinil]fenil]metanosulfonamida</p>	<p>¹H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,88 (s a, 1 H); 9,84 (s, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,94 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,27-7,40 (m, 3 H); 7,19 (dd, 1 H); 6,52 (d, 1 H); 4,91 (t, 1 H); 4,28 (mc, 1 H); 3,97 (s, 1 H); 3,45-3,60 (m, 2 H); 2,97-3,03 (m, 6 H); 1,22 (d, 3 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 515.</p>

1.32		(<i>RS</i>)-S-4-[4-etilamino-5-(1 <i>H</i> -indazol-4-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 13,23 (s a, 1 H); 9,88 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,51-7,57 (m, 1 H); 7,30-7,42 (m, 2 H); 7,23 (t, 1 H); 3,98 (s, 1 H); 3,53 (quint, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 1,24 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 432.
1.33		(<i>RS</i>)-S-4-[5-(1 <i>H</i> -indazol-4-iletinil)-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 13,25 (s a, 1 H); 9,90 (s, 1 H); 8,25-8,33 (m, 2 H); 8,00 (d, 2 H); 7,78 (d, 2 H); 7,52 (d, 1 H); 7,31-7,43 (m, 2 H); 7,22 (c a, 1 H); 3,90 (s a, 1 H); 2,95-3,07 (m, 6 H). MS (ESI): [M-H] ⁻ = 416.

Compuesto Ejemplar 2.1

Preparación de (*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-S-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metil-sulfoximida



5

De forma análoga al GP 8b, se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) a una mezcla de intermedio 35 (88 mg), yoduro de cobre (10 mg), 3-etilpiridina (30 mg) en THF (750 μl) y trietilamina (250 μl). La mezcla se calentó hasta reflujo en un matraz tapado durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó, se filtró y se concentró a vacío, y se purificó mediante HPLC.

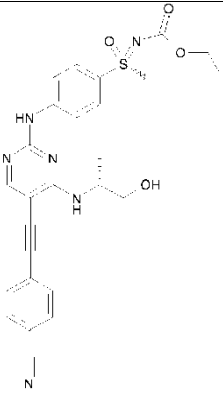
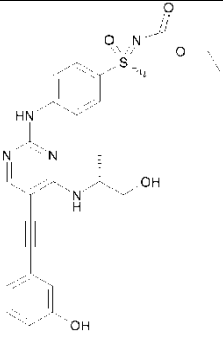
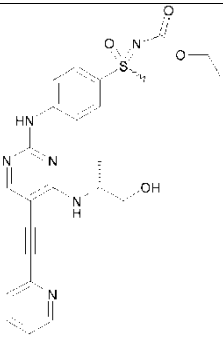
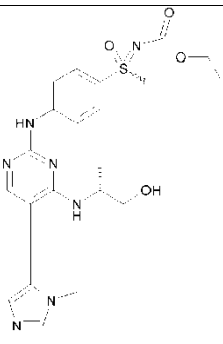
10 t_R (HPLC método A): 5,86 minutos.

MS (ESI): [M+H]⁺ = 495.

La síntesis de los Compuestos ejemplares 2.2 – 2.9 se logró de una manera análoga, aplicando el GP 8b al Intermedio 35 y a los alquinos respectivos.

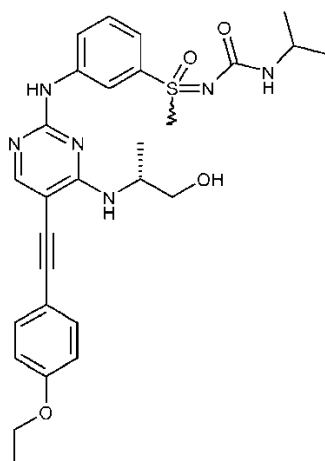
ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
---------	------------	--------	------------------

2.2		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-(4-[4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	t_R (HPLC método A): 7,32 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 508$.
2.3		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-(4-[4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	t_R (HPLC método A): 6,90 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 524$.
2.4		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	t_R (HPLC método A): 6,91 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 494$.
2.5		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-(4-[5-(4-dimetilaminofeniletinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	t_R (HPLC método A): 6,64 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 537$.

2.6		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-4-[5-(4-cianofenil-etinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida	t_R (HPLC método A): 6,92 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 519$.
2.7		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-4-[4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxifenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metil-sulfoximida	t_R (HPLC método B): 2,84 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 510$.
2.8		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-4-[4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(piridin-2-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metil-sulfoximida	t_R (HPLC método A): 5,76 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 495$.
2.9		(RS)-N-(Etoxicarbonil)-S-4-[4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metil-sulfoximida	t_R (HPLC método A): 4,94 minutos. MS (ESI): $[M+H]^+ = 498$.

Compuesto Ejemplar 3.1

Preparación de (RS)-S-(3-[5-(4-etoxi-fenil-etinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metilsulfoximida



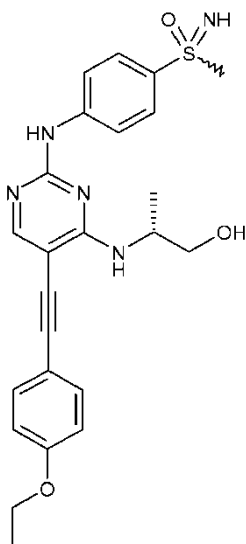
5 PdCl₂(PPh₃)₂ (4,1 mg, 0,006 mmoles, 3% en moles), 152 mg de Intermedio 35.1 (0,29 mmoles, 1,5 eq.), 41,5 mg de (4-etoxi-feniletinil)-trimetilsilano (0,19 mmoles, 1 eq.) y 0,76 ml de disolución de TBAF (1,0 M en THF, 0,76 mmoles, 4 eq.) en 3 ml de THF se calentaron hasta 80°C durante 40 min. mediante irradiación de microondas. La mezcla se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida y la purificación mediante HPLC subsiguiente proporcionaron 44 mg (0,08 mmoles, 42% de rendimiento) del compuesto diana.

¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 9,88 (s, 1 H); 8,62 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,85 (d, 1 H); 7,53 (t, 1 H); 7,50 (d, 2 H); 7,46 (d, 1 H); 6,98 (d, 2 H); 6,81 (d, 1 H); 6,56 (d, 1 H); 4,35 (m, 1 H); 4,07 (c, 2 H); 3,61 (m, 1 H); 3,55 (m, 2 H); 3,34 (d, 3 H); 1,34 (t, 3 H); 1,23 (d, 3 H); 1,00 (m, 6 H).

10 MS (ESI): [M+H]⁺ = 551.

Compuesto Ejemplar 3.2

Preparación de (RS)-S-(4-[5-(4-etoxi-fenil-etinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida



15 PdCl₂(PPh₃)₂ (4,2 mg, 0,006 mmoles, 3% en moles), 134 mg de Intermedio 37 (0,3 mmoles, 1,5 eq.), 43,7 mg de (4-etoxi-feniletinil)-trimetilsilano (0,2 mmoles, 1 eq.) y 0,8 ml de disolución de TBAF (1,0 M en THF, 0,8 mmoles, 4 eq.) en 3,5 ml de THF se calentaron hasta 80°C durante 40 min. mediante irradiación de microondas. La mezcla se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida y la purificación mediante HPLC subsiguiente proporcionó el compuesto diana.

20 ¹H-RMN (DMSO, 300 MHz): 9,79 (s, 1 H); 8,11 (s, 1 H); 7,93 (d, 2 H); 7,76 (d, 2 H); 7,45 (d, 2 H); 6,93 (d, 2 H); 6,43 (d, 1 H); 4,92 (d, 1 H); 4,24 (mc, 1 H); 4,02 (c, 2 H); 3,96 (s, 1 H); 3,52 (mc, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,30 (t, 3 H); 1,20 (d, 3 H).

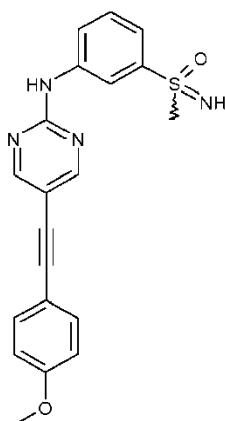
MS (ESI): [M+H]⁺ = 466.

La síntesis de los compuestos ejemplares 3.3 – 3.6 se logró de una manera similar aplicando GP8c al Intermedio 37 y a los trimetilsililalquinos 53, 54, 56, y 57 respectivos, respectivamente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
3.3		3-[[4-[(<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino]-2-[[(<i>RS</i>)-4-(<i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino]pirimidin-5-il]etininil]- <i>N</i> -metilbenzamida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 400 MHz) 9,84 (s, 1 H); 8,52 (c a, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 7,90-8,01 (m, 3 H); 7,74-7,82 (m, 3 H); 7,69 (d, 1 H); 7,49 (t, 1 H); 6,57 (d, 1 H); 4,92 (t, 1 H); 4,28 (mc, 1 H); 3,97 (s, 1 H); 3,44-3,60 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 2,76 (d, 3 H); 1,22 (d, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 479.
3.4		<i>N</i> -{3-[[4-[(<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etilamino]-2-[[4-(<i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino]pirimidin-5-il]etininil]-4-metilfenil}metanosulfonamida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,91 (s, 1 H); 9,73 (s, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 7,99 (d, 2 H); 7,82 (d, 2 H); 7,37 (d, 1 H); 7,31 (d, 1 H); 7,18 (dd, 1 H); 6,39 (d, 1 H); 4,96 (t, 1 H); 4,33 (mc, 1 H); 4,05 (s a, 1 H); 3,52-3,62 (m, 2 H); 3,04 (s, 3 H); 2,98 (s, 3 H); 2,38 (s, 3 H); 1,25 (d, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 529.
3.5		3-[[4-[(<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletilamino]-2-[[4-(<i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino]pirimidin-5-il]etininil]- <i>N</i> ,4-dimetilbenzamida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 9,90 (s, 1 H); 8,48 (c a, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 7,96-8,03 (, 3 H); 7,83 (d, 2 H); 7,76 (dd, 1 H); 7,42 (d, 1 H); 6,47 (d, 1 H); 4,96 (t, 1 H); 4,32 (mc, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,53-3,64 (m, 2 H); 3,02 (s, 3 H); 2,80 (d, 3 H); 1,25 (d, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 493.
3.6		(<i>RS</i>)- <i>S</i> -(4-[4-[(<i>R</i>)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino]-5-(3-hidroxi-pirid-4-il-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)- <i>S</i> -metilsulfoximida	¹ H-RMN: (d6-DMSO, 300 MHz) 11,64 (s a, 1 H); 9,97 (s, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 7,99 (d, 1 H); 7,83 (d, 2 H); 7,42 d, 1 H); 6,64 (d, 1 H); 6,57 (s, 1 H); 6,29 (d a, 1 H); 4,97 (t, 1 H); 4,32 (mc, 1 H); 4,02 (s, 1 H); 3,48-3,68 (m, 2 H); 3,02 (s, 3 H); 1,26 (d, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 439.

Compuesto Ejemplar 4.1

- 5 Preparación de (*RS*)-*S*-(3-[5-(4-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida



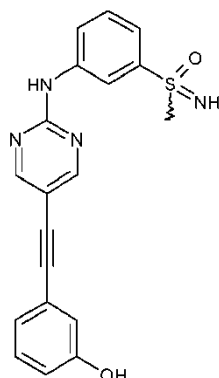
El Compuesto ejemplar 4.1 se preparó de forma análoga al GP8c a partir del Intermedio 49.2 y 4-metoxifenilacetileno con 36% de rendimiento.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 300 MHz): 10,30 (s, 1 H); 8,72 (s, 2 H); 8,36 (s a, 1 H); 8,00-8,11 (m, 1 H); 7,45-7,61 (m, 4 H); 7,01 (d, 2 H); 4,17 (s a, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,06 (s, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$.

Compuesto Ejemplar 4.2

Preparación de (RS)-S-(3-[5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida

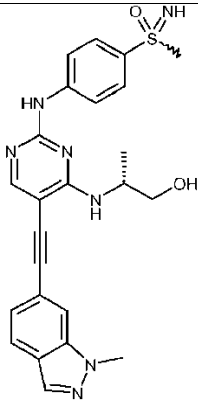
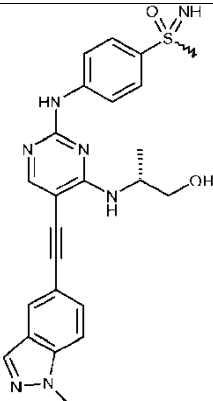
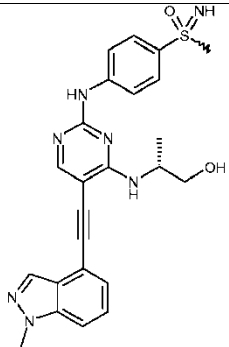
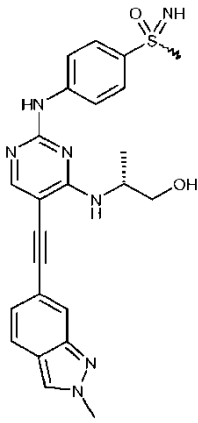
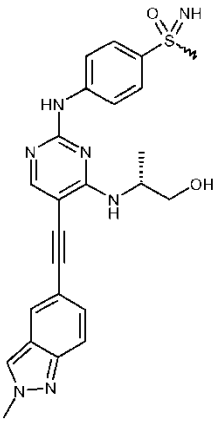
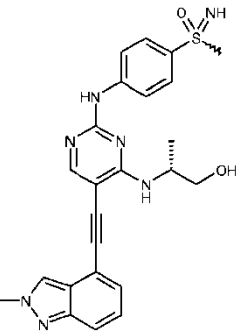


10 El Compuesto ejemplar 4.2 se preparó de forma análoga al GP8c a partir del Intermedio 49.2 y 3-hidroxifenilacetileno con 32% de rendimiento.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 400 MHz): 10,32 (s, 1 H); 9,70 (s, 1 H); 8,68 (s, 2 H); 8,32 (s, 1 H); 7,97-8,05 (m, 1 H); 7,48-7,55 (m, 2 H); 7,21 (t, 1 H); 6,93 (d, 1 H); 6,88 (s a, 1 H); 6,79 (d a, 1 H); 3,07 (s, 3 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$.

15 Los siguientes compuestos ejemplares son accesibles de forma análoga a las descripciones generales de esta invención y/o a los procedimientos ejemplificados dados anteriormente o a partir de compuestos o intermedios ejemplares mediante transformaciones estándar conocidas por la persona experta en la técnica.

		
Ejemplo 5.1	Ejemplo 5.2	Ejemplo 5.3
		
Ejemplo 5.4	Ejemplo 5.5	Ejemplo 5.6

DESCRIPCIÓN DE ENSAYOS BIOLÓGICOS

En los siguientes párrafos se describe una selección de ensayos para perfilar compuestos de la presente invención.

Ensayo 1: Ensayo ELISA de Tie2

- 5 Se midió la actividad celular de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la actividad de cinasa Tie2 empleando un ensayo ELISA para Tie2 como se describe en los siguientes párrafos. Aquí, cultivos de células CHO, que se transfectan de forma estable mediante técnicas conocidas con Tie2 usando deficiencia de DHFR como marcador de selección, son estimulados mediante angiopoyetina-2. La autofosforilación específica de los receptores de Tie2 se cuantifica con un ELISA de sándwich usando anticuerpos anti-Tie2 para la captura y anticuerpos anti-fosfotirosina acoplados a HRP para la detección.
- 10

Materiales:

- Placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos, estéril, Greiner
- Placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C, Nunc
- Placa de 96 pocillos de polipropileno para dilución del compuesto en DMSO
- 15 CHO con Tie2/DHFR (células transfectadas)
- PBS-; PBS++, DMSO
- Medio MEM alfa con Glutamax-I sin ribonucleósidos ni desoxirribonucleósidos (Gibco #32561-029) con 10% de FCS tras diálisis y 1% de PenStrep
- 20 Tampón de lisis: 1 comprimido de inhibidor de proteasas "completo", 1 copa de vanadato (1 ml > 40 mg/ml; disolución de trabajo 2 mM) a 50 ml con Duschl-Puffer pH 7,6

ES 2 554 160 T3

Anticuerpo anti-Tie2 1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6 Disolución madre: 1,275 mg/ml > trabajo: 3 µg/ml

PBST: 2 botellas PBS (10x) + 10 ml Tween, llenas con agua VE

RotiBlock 1:10 en agua VE

5 Antifosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock 3% de TopBlock en PBST

Sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD) Disolución B 1:100 disolución A

Medio de cultivo de células SF9

Ang2-Fc en medio de cultivo de células SF9

Experimento celular:

10 Dispénsense 5×10^4 células/pocillo/98 µl en placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Incúbese a 37°C/5% de CO₂

Después de 24 horas, añádanse los compuestos según las concentraciones deseadas

Añádanse también a los valores del control y estimulados sin compuestos 2 µl de DMSO y mézclase durante unos pocos minutos a temperatura ambiente

15 Añádanse 100 µl de Ang2-Fc a todos los pocillos, excepto al control, que recibe medio de insecto

Incúbese 20 minutos a 37°C.

Lávese 3x con PBS++

Añádanse 100 µl de tampón de lisis/pocillo, y agítase un par de minutos a temperatura ambiente

Almacénense los lisados a 20°C antes de utilizarlos para el ELISA.

20 Comportamiento del ELISA de sándwich

Revístase la placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C con mAb anti-Tie2 1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6; 100 µl/pocillo toda la noche a 4°C.

Lávese 2x con PBST

Bloquéense las placas con 250 µl/pocillo RotiBlock 1:10 en agua VE

25 Incúbese durante 2 h a temperatura ambiente, o toda la noche a 4°C agitando

Lávese 2x en PBST

Añádanse los lisados descongelados a los pocillos, e incúbense toda la noche a 4°C con agitación

Lávese 2x con PBST

30 Añádanse 100 µl/pocillo de anti-fosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock (3% de TopBlock en PBST), e incúbese toda la noche con agitación

Lávese 6x con PBST

Añádanse 100 µl/pocillo de las disoluciones 1 y 2 de sustrato de ELISA de quimioluminiscencia de BM (POD) (1:100)

Determínese la luminiscencia con el LumiCount.

35 Ensayo 2: Ensayo de HTRF de cinasa Tie-2 sin preactivación de la cinasa

La actividad inhibitora de Tie2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando dos ensayos HTRF de Tie2, como se describe en los párrafos siguientes.

40 Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutatona-Sefarosa. Como alternativa, se puede usar proteína de fusión de GST-Tie2 comercialmente disponible (Upstate Biotechnology, Dundee, Escocia). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-

EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). La detección del producto fosforilado se logra específicamente mediante un complejo de detección trimérico que consiste en el sustrato fosforilado, estreptavidina-XLent (SA-XLent) que se une a biotina, y el anticuerpo anti-fosfotirosina PT66 marcado con criptato de europio, que se une a tirosina fosforilada.

5 Se incubó Tie2 (3,5 ng/punto de medida) durante 60 min a 22°C en presencia de 10 μ M de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 μ M de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 μ M y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 μ M) en 5 μ l de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 1,0 mM de ditioneitol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La
10 reacción se detuvo mediante adición de 5 μ l de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 μ M, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y quelato de Eu con PT66 (0,3 ng/ μ l; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).

15 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotilado a estreptavidina-XLent y a quelato de Eu con PT66. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu con PT66 al estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La
20 relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo 3: Ensayo HTRF de cinasa Tie-2 con preactivación de cinasa

25 Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie-2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotilado biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

30 Para la activación, se incubó Tie-2 a una concentración de 12,5 ng/ μ l durante 20 min a 22°C en presencia de 250 μ M de trifosfato de adenosina (ATP) en tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 1,0 mM de ditioneitol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml)].

35 Para la reacción de cinasa subsiguiente, la Tie-2 preactivada (0,5 ng/punto de medida) se incubó durante 20 min a 22°C en presencia de 10 μ M de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 μ M de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 μ M y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 μ M) en 5 μ l de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl₂, 0,5 mM de MnCl₂, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, 1,0 mM de ditioneitol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo
40 mediante adición de 5 μ l de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 μ M, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y quelato de Eu con PT66 (0,3 ng/ μ l; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).

45 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotilado a estreptavidina-XLent y a quelato de Eu con PT66. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu con PT66 a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La
50 relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo 4: Ensayo HTRF de cinasa VEGFR2 (KDR)

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

55 Como cinasa, se usó el dominio de cinasa recombinante etiquetado con GST de la KDR humana expresada en células SF-9. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotilado biotina-Ahx-DFGLARDMYDKEYYSVG (término C en forma ácida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). KDR se incubó durante 45 min a 22°C en presencia de diferentes

concentraciones de compuestos de ensayo en 5 μ l de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7,0, 25 mM de $MgCl_2$, 5 mM de $MnCl_2$, 1,0 mM de ditioneitol, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 μ M de trifosfato de adenosina (ATP), 0,5 μ M de sustrato, 0,001% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de KDR se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se escogió la apropiada para realizar el ensayo en el intervalo lineal. La reacción se detuvo por adición de 5 μ l de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,1 μ M de estreptavidina-XLent y 2 nM de quelato de Eu con PT66, un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer) en una disolución acuosa de EDTA (125 mM de EDTA, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 50 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y al quelato de Eu con PT66. Subsiguientemente, la cantidad del sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde quelato de Eu con PT66 a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo 5: Ensayo de proliferación de células endoteliales estimuladas con VEGF

Se siembran MVECs en placas de 48 pocillos revestidas con colágeno, a una densidad de 30000 células por pocillo, en medio de Earle M199 (completo con suero). Después de 4 h, el medio se cambia por medio que contiene suero humano al 2% sin factores de crecimiento (200 μ l), y las células se mantienen toda la noche en condiciones con bajo contenido de suero. Al día siguiente, el medio se cambia por el mismo medio con bajo contenido de suero que contiene además compuestos de ensayo o vehículo en las concentraciones apropiadas usando controles apropiados si se cambian. Cinco minutos más tarde, se añade (200 μ l) de medio con bajo contenido de suero que contiene 40 ng/ml de VEGF. Las células se cultivan durante 3 días antes de mezclar con Alamar BlueR (factor de dilución de 1:20) e incubarlo durante 2 h a 37°C. La medida de la intensidad de la fluorescencia se realiza con los siguientes filtros: excitación 528/25, emisión 590/35 para la determinación de las concentraciones de IC_{50} .

Composición del medio de cultivo

Medio de Earle 199 con glutamina estable (PAA) + 5 ml de PenStrep (100x; 10000 unidades/10 mg/ml) (PAA) + 5 ml de aminoácidos no esenciales (100x; sin L-glutamina) (PAA) + 5 ml de piruvato de sodio (100 mM) (PAA) + 50 ml de FCS (PAA) + 50 ml de HS + 1 ml de ECGS en PBS de Dulbecco sin Ca^{2+} + Mg^{2+} (5 mg/ml) (Sigma) + 1 ml de heparina (2500 unidades/ml) + 2,5 ml de medio Biotect-Protection (Biochrom AG) = medio de Earle M 199 completo.

Medio de Earle 199 (PAA) con glutamina estable + 5 ml de PenStrep (100x; 10000 unidades/10 mg/ml) (PAA) + 5 ml de aminoácidos no esenciales (100x; sin L-glutamina) (PAA) + 5 ml de piruvato de sodio (100 mM) (PAA), 2% de HS + 2,5 ml de medio Biotect-Protection (Biochrom AG).

Ensayo 6: Ensayo de cinasa CDK2/Ciclina E

La actividad inhibidora de CDK2/CiclinaE de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo HTRF de CDK2/CycE como 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 insecto (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutatona-Sefarosa, se adquirieron de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (término C en forma amídica), que se puede adquirir por ejemplo de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

CDK2/CycE se incubó durante 60 min. a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 5 μ l de tampón de ensayo [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de $MgCl_2$, 1,0 mM de ditioneitol, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 μ M de trifosfato de adenosina (ATP), 0,75 μ M de sustrato, 0,01% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se escogió la apropiada para realizar el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 ng/ml. La reacción se detuvo por adición de 5 μ l de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,2 μ M de estreptavidina-XLent y 3,4 nM de anticuerpo Phospho-(Ser) CDKs Substrate Antibody [producto #2324B, Cell Signalling Technology, Danvers, MA, USA] y 4 nM de Prot-A-EuK [proteína A marcada con criptato de europio, de Cis biointernational, Francia, producto nº 61PRAKLB]) en una disolución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 800 mM de KF, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la formación del complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, la cantidad del sustrato fosforilado se evaluó midiendo la

transferencia de energía de resonancia desde la Prot-A-EuK a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo 7: Ensayo de cinasa Aurora-C

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

La proteína de fusión recombinante de GST y Aurora-C humana se expresó en células HEK293 transfectadas transitoriamente (Sf9) y se purificó mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-FMRLRLSTKYRT (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania). Aurora-C se incubó durante 60 min. a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 5 µl de tampón de ensayo [25 mM de Hepes/HCl pH 7,4, 0,5 mM de MnCl₂, 2,0 mM de ditiotreitól, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 0,5 µM/ml de sustrato, 0,01% (v/v) de TritonX-100 (Sigma), 0,05 % (p/v) de seroalbúmina bovina, 1 % (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de Aurora-C se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se escogió la apropiada para realizar el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,3 nM. La reacción se detuvo por adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,2 µM de estreptavidina-XLent y 1,4 nM de anti-Phospho-(Ser/Thr) Akt Substrate-Cryptate (Cis biointernational, Francia, nº de producto 61P02KAE), un anticuerpo marcado anti-sustrato fosfo-(Ser/Thr) Akt [producto #9611B, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA] marcado con criptato de europio, en una disolución acuosa de EDTA (40 mM de EDTA, 400 mM de KF, 0,05% (p/v) de seroalbúmina bovina en 25 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y al anti-sustrato fosfo-(Ser/Thr) Akt-Criptato. Subsiguientemente, la cantidad del sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde la Prot-A-EuK a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

Ensayo 8: Ensayo de cinasa Chk1

La actividad inhibidora de cinasa 1 del punto de control (Chk1) de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo HTRF de Chk1 como se describe en los siguientes párrafos.

El dominio de cinasa Chk1 humana etiquetada C-terminalmente con His₆ (aminoácidos 1-289) se expresó en células de insecto (Hi5) y se purificó mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA y cromatografía de exclusión de tamaños consecutiva (columna Superdex 75, 35/60, de Amersham Bioscience, #17-1041), y se usó como cinasa. Como alternativa, se puede usar la proteína Chk1 comercialmente disponible de Invitrogen o Millipore. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-ALKLVRTSPFVITAK (término C en forma amídica, "Chk1-tido") que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosyntan (Berlín-Buch, Alemania). Chk1 se incubó durante 60 min. a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 5 µl de tampón de ensayo [50 mM de HEPES/NaOH pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP), 1 µM de sustrato, 0,01% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma), 1 % (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de Chk1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se escogió la apropiada para realizar el ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 100 ng/ml. La reacción se detuvo por adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,2 µM de estreptavidina-XLent y 3,4 nM de anticuerpo Phospho-(Ser) CDKs Substrate Antibody [producto #9611B, Cell Signalling Technology, Danvers, MA, USA] y 4 nM de Prot-A-EuK [proteína A marcada con criptato de europio, de Cis biointernational, Francia, producto nº 61PRAKLB]) en una disolución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 800 mM de KF, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la formación del complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, la cantidad del sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde la Prot-A-EuK a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron

(reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición), y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

DATOS BIOLÓGICOS

- 5 Se encontró que los compuestos de la presente invención poseen actividad enzimática y celular como inhibidores de cinasa Tie2 y VEGFR2. Los compuestos preferidos de la presente invención inhiben la actividad de cinasa Tie2 y VEGFR2, la autofosforilación de Tie2 celular, y la proliferación de MVEC inducida por VEGF, con valores de IC₅₀ por debajo de 1 μM; los compuestos más preferidos inhiben la autofosforilación de Tie2 y la proliferación de MVEC inducida por VEGF, con valores de IC₅₀ por debajo de 0,5 μM. La selección dual de estas dos rutas de señalización de células endoteliales por compuestos de la presente invención es muy ventajosa puesto que se ha mostrado que la señalización de VEGFR2 y de Tie2 controla procesos distintos en la formación angiogénica de nuevos vasos sanguíneos, maximizando de ese modo el efecto antiangiogénico de tales compuestos. Los compuestos de la presente invención poseen selectividad inhibitoria para cinasas Tie2/KDR frente a cinasas que modulan el ciclo celular de células proliferantes, tales como, por ejemplo, CDK2, cinasas Aurora y Chk1.
- 10
- 15 En la siguiente tabla se dan datos seleccionados.

-- representa IC₅₀ > 10 μM

- representa IC₅₀ = 1 a 10 μM

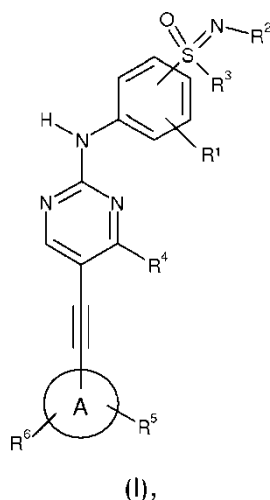
+ representa IC₅₀ = 500 a 1000 nM

++ representa IC₅₀ < 500 nM

#	Actividad de Tie2 (ensayo 1)	Actividad de Tie2 (ensayo 2)	Actividad de KDR (ensayo 4)	Porliferación de EC (ensayo 5)	Actividad de CDK2 (ensayo 6)	Actividad de Aurora C (ensayo 7)
1.1	++	++	++	++	--	--
1.2	++	++	++	++	--	--
1.3	++	++	++	++	-	--
1.5	++	++	++	++	-	--
1.8	++	++	++		--	--
1.9	++	++	++	++	--	--
1.13	++	++	++	++	--	--
1.15	++	++	++		-	--
1.17	++	++	++		--	--
1.18	++	++	++	++	-	--
1.19	++	++	++	++		--
1.20	++	++	++	++		--
1.24	++	++	++		--	-
1.26	++	++	++		--	-
2.7	++	++	++	++	-	-
4.2	++	++	++		--	--

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, -haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_mOR^c$, $-(CH_2)_mNR^{d1}R^{d2}$, y $-(CH_2)_mC(O)R^b$;
- R^2 representa hidrógeno, $-C(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-P(O)(OR^f)_2$, o $-S(O)_2-(CH_2)_2-Si(R^hR^kR^l)$, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$;
- 10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , arilo, heteroarilo y -cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$;
- 15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^7$, $-SR^7$ y $-NR^7R^8$;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nNR^sC(O)R^m$, $-(CH_2)_nNR^sS(O)_2R^m$, $-(CH_2)_nNR^{g1}R^{g2}$, $-(CH_2)_nC(O)R^n$, y $-(CH_2)_nS(O)_2R^n$;
- 20 R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -haloalcoxi de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , y -alquil C_1-C_6 -tio;
- R^7 , R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_p$ -arilo, $-(CH_2)_p$ -heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$; o
- 25 R^7 , R^8 en el contexto de un grupo NR^7R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 30 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C_1-C_6 ;
- 35

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, $-NR^{g1}R^{g2}$ o alcoxi de C_1-C_6 ;

5 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-P(O)(OR^f)_2$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, $-OR^f$, $-NR^{d1}R^{d2}$, o $-OP(O)(OR^f)_2$;

10 R^{d1} , R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, o de un grupo $-C(O)R^e$ o $-S(O)_2R^e$, en los que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidróxido o el grupo arilo, $-alquilo$ de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; o

15 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

20 R^e se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;

25 R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;

R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o

30 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-alcoxi$ de C_1-C_6 , o hidróxido; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

35 R^h , R^k , y R^l independientemente entre sí, representan $-alquilo$ de C_1-C_6 o fenilo;

R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;

R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;

40 R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

A representa arilo o heteroarilo;

m representa un número entero de 0, 1 o 2;

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

p representa un número entero de 0, 1 o 2;

45 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dichos R^a , R^b , R^c , R^d , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, los mismos significados como se definen anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o
50 diferentes, o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena

principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

- 5 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a, O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n, en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo heterocicloalquilo de C_n, y
- 10 también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.
- 15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ representa hidrógeno;

R² representa hidrógeno, -C(O)R^b, -S(O)₂R^b, -P(O)(OR^f)₂, o -S(O)₂-(CH₂)₂-Si(R^hR^kR^l), o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b;

20

R³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, arilo, heteroarilo y -cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b;

25

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁷, -SR⁷ y -NR⁷R⁸;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-tio, -(CH₂)_nOR^f, -(CH₂)_nNR^gC(O)R^m, -(CH₂)_nNR^gS(O)₂R^m, -(CH₂)_nNR^{g1}R^{g2}, -(CH₂)_nC(O)Rⁿ, y -(CH₂)_nS(O)₂Rⁿ;

30

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;

R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b; o

35

R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

40

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;

R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;

50

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(OR^f)₂;

- 5 R^{d1} , R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, o para un grupo $-C(O)R^e$ o $-S(O)_2R^e$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo o el grupo arilo, -alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; o
- 10 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 15 R^e se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;
- 15 R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C_1-C_6 , arilo, o $-NR^{g1}R^{g2}$;
- 20 R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o
- 25 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 30 R^h , R^k , y R^l independientemente entre sí, representan -alquilo de C_1-C_6 o fenilo;
- 30 R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;
- R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;
- R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- A representa arilo o heteroarilo;
- 35 n representa un número entero de 0, 1 o 2;
- p representa un número entero de 0, 1 o 2;
- 40 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dichos R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;
- o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:
- 45 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y
- 50 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a , O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), $S(O)_2$, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n , en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono

está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n , y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que:

R^1 representa hidrógeno;

R^2 representa hidrógeno, $-C(O)R^b$, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_6 , arilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , arilo, heterarilo y -cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , arilo, heterarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^7$, $-SR^7$ y $-NR^7R^8$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)^nNR^sC(O)R^m$, $-(CH_2)_nNR^sS(O)_2R^m$, $-(CH_2)_nNR^{g1}R^{g2}$, $-(CH_2)_nC(O)R^n$, y $-(CH_2)_nS(O)_2R^n$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -haloalcoxi de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , y -alquil C_1-C_6 -tio;

R^7 , R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , $-(CH_2)_p$ -arilo, $-(CH_2)_p$ -heteroarilo y -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-OR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, -haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)R^b$, o $-S(O)_2R^b$; o

R^7 , R^8 en el contexto de un grupo NR^7R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C_1-C_6 ;

R^b se selecciona del grupo que consiste en $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^{d1}R^{d2}$, arilo, heteroarilo, alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} , en el que alquilo de C_1-C_6 , y cicloalquilo de C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, $-NR^{g1}R^{g2}$ o alcoxi de C_1-C_6 ;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-P(O)(OR^f)_2$, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, $-OR^f$, $-NR^{d1}R^{d2}$, o $-OP(O)(OR^f)_2$;

R^{d1} , R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo, o para un grupo $-C(O)R^e$ o $-S(O)_2R^e$, en el que alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo el grupo arilo, -alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; o

R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , $-NR^{g1}R^{g2}$, $-OR^f$, $-C(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, o $-OP(O)(OR^f)_2$; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y

puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^e se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

5 R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, arilo, o -NR^{g1}R^{g2};

10 R^{g1}, R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀; o

15 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de C₃-C₁₀;

20 Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₆;

R^s representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆

A representa arilo o heteroarilo;

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

25 p representa un número entero de 0, 1 o 2;

30 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

35 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

40 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a, O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n, en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n, y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la

45 cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

50 R¹ representa hidrógeno;

R² representa hidrógeno, -C(O)R^b, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₆, arilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆;

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C₁-C₆, fenilo y -cicloalquilo de C₃-C₆, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁷, -SR⁷ y -NR⁷R⁸;

10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-tio, -(CH₂)_nOR^f, -(CH₂)_nNR^sC(O)R^m, -(CH₂)_nNR^sS(O)₂R^m, -(CH₂)_nNR^{g1}R^{g2}, -(CH₂)_nC(O)Rⁿ, y -(CH₂)_nS(O)₂Rⁿ;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;

15 R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -alquino de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^e; o

20 R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;

30 R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;

35 R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(OR^f)₂;

40 R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, o para un grupo -C(O)R^e o -S(O)₂R^e, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo, o el grupo arilo, -alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; o

45 R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(OR^f)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^e se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

50 R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, arilo, o -NR^{g1}R^{g2};

R^{g1} , R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ; o

5 R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C_1-C_6 , -alcoxi de C_1-C_6 , o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NR^a , oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo $-C(O)-$, $-S(O)-$, y/o $-S(O)_2-$, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

10 R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_{10} y heterocicloalquilo de C_3-C_{10} ;

R^n se selecciona del grupo que consiste en $-NR^{g1}R^{g2}$, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , hidroxilo y alcoxi de C_1-C_6 ;

R^s representa hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

15 A representa arilo o heteroarilo;

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

p representa un número entero de 0, 1 o 2;

20 en el que, cuando uno o más de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} , R^e , R^f , R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

o una sal, un N-óxido, un solvato, tautómero, o profármaco de los mismos, en los que:

25 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

30 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) un heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a , O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), $S(O)_2$, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n , en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C_n , y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C_1-C_6 y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

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

R^1 representa hidrógeno;

45 R^2 representa hidrógeno, $-C(O)R^b$, o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con alquilo de C_1-C_6 , $-OR^c$, o $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C_1-C_6 , fenilo y -cicloalquilo de C_3-C_6 , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una vez con halógeno, -alquilo de C_1-C_6 , $-OR^c$, o $-NR^{d1}R^{d2}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^7$, $-SR^7$ y $-NR^7R^8$;

50 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C_1-C_6 , -cicloalquilo de C_3-C_{10} , -haloalquilo de C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -tio, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nNR^mC(O)R^m$, $-(CH_2)_nNR^sS(O)_2R^m$, $-(CH_2)_nNR^{g1}R^{g2}$, $-(CH_2)_nC(O)R^n$, y $-(CH_2)_nS(O)_2R^n$;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -haloalquilo de C₁-C₆, -haloalcoxi de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, y -alquil C₁-C₆-tio;

R⁷, R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo de C₁-C₆, -alqueno de C₂-C₆, -alquino de C₂-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -(CH₂)_p-arilo, -(CH₂)_p-heteroarilo y -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -OR^c, -NR^{d1}R^{d2}, -haloalquilo de C₁-C₆, -C(O)R^b, o -S(O)₂R^b; o

R⁷, R⁸ en el contexto de un grupo NR⁷R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(ORⁱ)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NRa, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, o alcoxi de C₁-C₆;

R^b se selecciona del grupo que consiste en -OR^c, -SR^c, -NR^{d1}R^{d2}, arilo, heteroarilo, alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀, en el que alquilo de C₁-C₆, y cicloalquilo de C₃-C₁₀ están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, -NR^{g1}R^{g2} o alcoxi de C₁-C₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, -P(O)(OR^f)₂, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con halógeno, arilo, -OR^f, -NR^{d1}R^{d2}, o -OP(O)(ORⁱ)₂;

R^{d1}, R^{d2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, o para un grupo -C(O)R^e o -S(O)₂R^e, en el que alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con halógeno, hidroxilo o el grupo arilo, -alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(ORⁱ)₂; o

R^{d1} y R^{d2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -NR^{g1}R^{g2}, -OR^f, -C(O)R^e, -S(O)₂R^e, o -OP(O)(ORⁱ)₂; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NRa, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^e se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, arilo y heteroarilo;

R^f se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R^e, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo, en el que alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces con hidroxilo, halógeno, alcoxi de C₁-C₆, arilo, o -NR^{g1}R^{g2};

R^{g1}, R^{g2} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀; o

R^{g1} y R^{g2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que está opcionalmente sustituido una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con alquilo de C₁-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, o hidroxilo; en el que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un miembro del grupo que consiste en NH, NRa, oxígeno o azufre, y puede estar opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o diferentemente, con un grupo -C(O)-, -S(O)-, y/o -S(O)₂-, y puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R^m se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀ y heterocicloalquilo de C₃-C₁₀;

Rⁿ se selecciona del grupo que consiste en -NR^{g1}R^{g2}, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₆;

R^s representa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

A representa arilo o heteroarilo;

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

p representa un número entero de 0, 1 o 2;

10 en el que, cuando uno o más de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} está (están) presentes en una posición en la molécula, así como en una o más posiciones adicionales en la molécula, dicho R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} tiene (tienen), independientemente entre sí, el mismo significado como se define anteriormente en dicha primera posición en la molécula y en dicha segunda posición o posiciones adicionales en la molécula, siendo posible que las dos o más apariciones de R^a, R^b, R^c, R^{d1}, R^{d2}, R^e, R^f, R^{g1} o R^{g2} dentro de una sola molécula sean idénticas o diferentes;

o una sal, un N-óxido, un solvato, o tautómero de los mismos, en los que:

15 el término cicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo, y también que significa que tal grupo cicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino, y

20 el término heterocicloalquilo se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ que presenta el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares es (son) (un) heteroátomo(s) tal(es) como NH, NR^a, O, S, o (un) grupo(s) tal(es) como un C(O), S(O), S(O)₂, o, dicho de otro modo, en un grupo cicloalquilo de C_n, en el que n es un número entero de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, uno o más átomos de carbono está(n) sustituido(s) por dicho(s) heteroátomo(s) o dicho(s) grupo(s) para dar tal grupo heterocicloalquilo de C_n, y también que significa un grupo heterocicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, en el que el enlace de dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula puede proporcionarse al enlace doble o al sencillo; y también que significa que tal grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con un grupo alquilo de C₁-C₆ y/o un grupo hidroxilo y/o un grupo dimetilamino.

30 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

35 (RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

40 (RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[4-((R)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[5-(4-Etil-feniletinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

45 (RS)-S-(4-[5-(4-Fluoro-fenil-etinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

(RS)-S-(4-[5-(4-Ciano-fenil-etinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

50 (RS)-S-(4-[5-(3,5-Dimetoxi-feniletinil)-4-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-S-metilsulfoximida;

- (*RS*)-*S*-4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoksi-2-metilfeniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[5-(4-Fluoro-3-metil-fenil-etinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 5 (*RS*)-*S*-4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 10 (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoksi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 15 (*RS*)-*S*-3-[5-(4-Fluoro-3-metil-fenil-etinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metoksi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 20 (*RS*)-*S*-3-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[5-(4-Fluoro-3-metil-fenil-etinil)-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[4-etilamino-5-(4-fluoro-3-metil-fenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[5-(4-metoksi-fenil-etinil)-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 25 (*RS*)-*S*-4-[4-etilamino-5-(4-metoksi-fenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1H-indazol-6-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1H-indazol-5-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 30 (*RS*)-*S*-4-[4-((*R*)-2-Hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1H-indazol-4-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*S*-4-[5-(3-Benciloxi-feniletinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metil-sulfoximida;
- 35 (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(2-metil-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(4-metoksi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- 40 (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[5-(4-dimetil-aminofenil-etinil)-4-((*R*)-2a-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;
- (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[5-(4-cianofenil-etinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;

(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-hidroxifenil-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metil-sulfoximida;

(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(piridin-2-iletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metil-sulfoximida;

5 (*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-4-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il-etinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metil-sulfoximida;

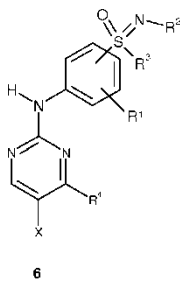
(*RS*)-*S*-(3-[5-(4-Etoxi-fenil-etinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida;

10 (*RS*)-*S*-(4-[5-(4-Etoxi-fenil-etinil)-4-((*R*)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida;

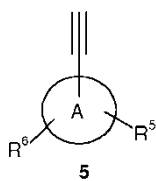
(*RS*)-*S*-(3-[5-(4-metoxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida; y

(*RS*)-*S*-(3-[5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-2-ilamino]-fenil)-*S*-metilsulfoximida.

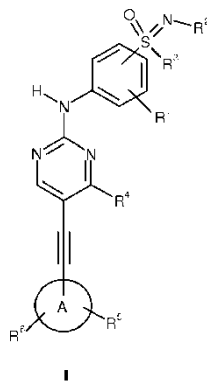
15 7. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 6:



en la que X representa Br o I, y R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, sufra una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición con un compuesto de fórmula 5:

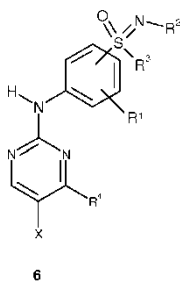


20 en la que A, R⁵ y R⁶ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general I:

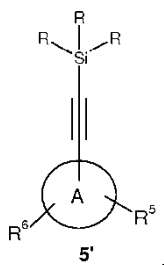


en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y A son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general 6:

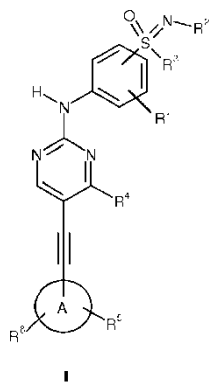


5 en la que X representa Br o I, y R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, sufra una reacción de acoplamiento mediada por metal de transición con un compuesto de fórmula 5':



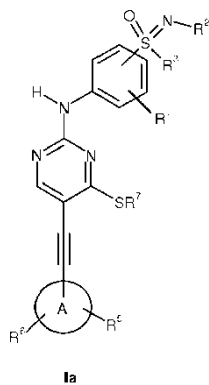
en la que R representa alquilo de C1-C6, preferiblemente metilo, y A, R⁵ y R⁶ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

10 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general I:



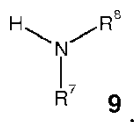
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y A son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ib) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto de fórmula general Ia:

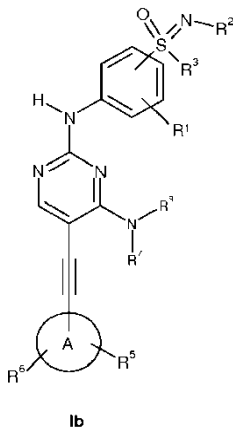


en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y A son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

reaccione en presencia de un agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, con una amina de fórmula general 9:



5 en la que R⁷ y R⁸ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general Ib:



en la que R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y A son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10 10. Uso de un compuesto de fórmula general 6 según la reivindicación 7, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

11. Uso de un compuesto de fórmula general 5 según la reivindicación 7, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

15 12. Uso de un compuesto de fórmula general 5' según la reivindicación 8, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. Uso de un compuesto de fórmula general Ia según la reivindicación 9, para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ib) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido o un solvato o un tautómero de dicho compuesto, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado o de enfermedades que van acompañadas de crecimiento vascular desregulado.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son tumores y/o sus metástasis.
17. Uso según la reivindicación 16, en el que dicho tumor es un tumor sólido, tal como un tumor de mama, de colon, renal, ovárico, de próstata, de cabeza, de cuello, de páncreas, de tubo digestivo, de tiroides, de pulmón y/o de cerebro, melanoma, o sus metástasis.
- 5 18. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo de leucemia mielogenosa crónica, leucemia mielogenosa aguda, leucemia linfática aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfática crónica, así como otras hiperplasias precursoras de mieloides, tales como policitemia vera y mielofibrosis.
- 10 19. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de trasplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad.
- 15 20. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retrasado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades inflamatorias del intestino, tal como, por ejemplo, enfermedad de Crohn.
21. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son arteriopatía coronaria y periférica, y para la supresión de la formación de placas ateroscleróticas.
- 20 22. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son enfermedades asociadas con proliferación estrómicica o caracterizadas por reacciones estrómicicas patológicas, y enfermedades asociadas con deposición de fibrina o matriz extracelular, tales como fibrosis, cirrosis y síndrome del tunel carpiano.
23. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son enfermedades ginecológicas en las que se pueden inhibir los procesos angiogénicos, inflamatorios y estrómicicos con carácter patológico, tales como endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.
- 25 24. Uso según la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma e hiperplasia benigna de próstata.
- 30 25. Uso según la reivindicación 15, que está en apoyar la curación de heridas, particularmente para la reducción de formación de cicatrices, y para la reducción de la formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados.